

**Titre:** Caractérisation du mélange de poudres dans les procédés pharmaceutiques à l'aide de mesures d'effusivité

**Auteur:** Guillaume Léonard

**Date:** 2005

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Léonard, G. (2005). Caractérisation du mélange de poudres dans les procédés pharmaceutiques à l'aide de mesures d'effusivité [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/7637/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**  
Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/7637/>

**Directeurs de recherche:**

Advisors:

**Programme:** Non spécifié

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

CARACTÉRISATION DU MÉLANGE DE POUDRES DANS LES PROCÉDÉS  
PHARMACEUTIQUES À L'AIDE DE MESURES D'EFFUSIVITÉ

GUILLAUME LÉONARD

DÉPARTEMENT DE GÉNIE CHIMIQUE  
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES  
(GÉNIE CHIMIQUE)

AOÛT 2005



Library and  
Archives Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file    Votre référence*

*ISBN: 978-0-494-16808-0*

*Our file    Notre référence*

*ISBN: 978-0-494-16808-0*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

CARACTÉRISATION DU MÉLANGE DE POUDRES DANS LES PROCÉDÉS  
PHARMACEUTIQUES À L'AIDE DE MESURES D'EFFUSIVITÉ

présenté par : LÉONARD Guillaume

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. LEGROS Robert, Ph.D., président

M. BERTRAND François, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. CHAOUKI Jamal, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. DUBOIS Charles, Ph.D., membre

À ma grand-mère, Annette Morin

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, François Bertrand, de m'avoir accepté dans son équipe et pour la confiance qu'il m'a accordée durant le démarrage de ce nouveau groupe de recherche. Je remercie le professeur Jamal Chaouki pour ses conseils toujours éclairés.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe de recherche et développement de ratiopharm opérations de m'avoir accueilli si facilement au sein du groupe et m'avoir aidé dans mes recherches. Je veux particulièrement remercier M. Patrick Gosselin, pour son aide précieuse et sa bonne humeur au travail. Je tiens à souligner le support financier de ratiopharm opérations avec le CRSNG, sans qui ce travail n'aurait pu aboutir.

Je suis extrêmement reconnaissant envers M. Yves Roy de Mathis Instruments qui a toujours su répondre à mes questions et déjouer les petits problèmes techniques qui sont survenus au cours de ce projet. J'adresse également mes remerciements aux membres du groupe de recherche en génie granulaire pour leur aide. Je remercie donc : Mehdi Benhadjoudja, Jocelyn Doucet, Louis-Alexandre Leclaire, Marc Lemieux et Francis Viens. Finalement, je veux remercier mes amis(es) pour m'avoir soutenu et enduré mes incertitudes existentielles.

## Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche impliquant le groupe granulaire du département de génie chimique de l'École Polytechnique et ratiopharm opérations. L'objectif principal de ce mémoire de maîtrise est de valider et de caractériser une nouvelle technologie conçue pour évaluer l'état d'homogénéité de mélanges pharmaceutiques à l'état de poudre. Cet outil de caractérisation est basé sur l'effusivité qui est défini par  $\sqrt{k\rho C_p}$ , où  $k$  est la conductivité thermique,  $\rho$  la masse volumique et  $C_p$ , la capacité calorifique d'un échantillon. Cette variable mesure donc les propriétés thermiques des poudres, ce qui permet de suivre *a priori* l'homogénéité d'un mélange pulvérulent à diverses positions dans le mélangeur (Mathews et al., 2002). Deux séries d'expériences ont été réalisées afin de connaître la précision, l'exactitude et les limitations de cet appareil :

1. Des expériences pour évaluer l'effusivité comme outil pour caractériser le degré d'homogénéité d'un mélange. Un mélangeur en V non symétrique de 4 quarts (3,8 l) a été utilisé avec un système particulière comprenant du Lactose Spray-Dried et de l'Acétaminophène DC 90 %. Plusieurs mélanges ont été réalisés à diverses concentrations en acétaminophène pour déterminer le degré de sensibilité de l'effusivité. Les résultats obtenus ont été ensuite comparés avec des analyses basées sur la spectroscopie UV et la masse volumique après tassement.

2. Des expériences pour évaluer l'impact de la masse volumique sur la variabilité des mesures d'effusivité. Des mesures de masse volumique et d'effusivité ont été accomplies simultanément pour un même échantillon afin de quantifier l'impact de la masse volumique sur les mesures d'effusivité. Plusieurs excipients communs dans les procédés pharmaceutiques ont été utilisés : tels le Lactose Spray-Dried, le stéarate de magnésium, le Starlac, le CrossCarmellose, l'Avicel PH101, l'Avicel PH102, l'Acétaminophène DC 90% et le NaCl.

Une relation linéaire entre la concentration en acétaminophène et l'effusivité dans un mélange de Lactose Spray-Dried a été obtenue. Par contre, la quantification d'un élément actif à l'intérieur de mélanges binaires reste difficile. En effet, l'effusivité global d'un mélange comprenant du stéarate de magnésium avec du Lactose Spray-Dried présente un comportement complexe qui n'est pas une combinaison linéaire des effusivités propres des deux composants. De plus, l'exactitude de la méthode pour la détermination des temps de mélange optimaux devient laborieuse pour des mélanges comprenant moins de 10 % m/m en acétaminophène.

L'influence de la masse volumique sur l'effusivité est problématique. Une approche prudente doit être utilisée afin de diminuer la variabilité causée par la masse volumique sur les mesures d'effusivité. Ainsi, le positionnement des senseurs lors de l'utilisation de cette technologie en mode en ligne doit être soigneusement choisi. La localisation des senseurs doit minimiser les variations de masses volumiques présentes



dans le mélangeur. Dans le cas contraire, une importante variabilité entre les capteurs va être détectée.

En somme, les résultats obtenus durant ce travail indiquent que l'exactitude de l'effusivité comme outil analytique de procédé (PAT) pour la détermination des temps optimaux de mélange dépend des caractéristiques du mélange, et que l'effusivité est une mesure directe de la masse volumique du mélange. Cette technologie peut seulement être employée lorsque les variations d'effusivité entre les substances sont importantes et lorsque les mélanges sont peu dilués. Ceci limite l'utilité de l'effusivité pour la détermination des temps optimaux de mélange.

## Abstract

This work is a part of a research project between the particulate group of the department of chemical engineering of École Polytechnique and ratiopharm operations. A novel process analytical technology (PAT) based on effusivity has been proposed recently to monitor the uniformity of powder blends resulting from pharmaceutical mixing processes. Effusivity is defined as  $\sqrt{k\rho C_p}$  and thus depends on the thermal conductivity ( $k$ ), density ( $\rho$ ) and heat capacity ( $C_p$ ) of the blend. Effusivity being a measure of the thermal properties of the powders, it is possible therefore *a priori* to follow the homogeneity of a blend at different position in the blender (Mathews et al., 2002). The objective of this master's thesis is to gain insight into the accuracy, the sensitivity, and the limitations of effusivity as an indicator of blend uniformity. To achieve this goal, two series of experiments were carried out :

1. Monitoring experiments to determine the optimal blending times of pharmaceutical mixtures in a V-Blender were conducted using offline effusivity sampling measurements. These results were then compared with those from a UV spectroscopy analysis. Sample densities were also measured to determine whether tap and bulk densities could be used as monitoring variables, as proposed by Vachon and Chulia (1998).
2. Density measurements to quantify the influence of density on effusivity measurements. The density and effusivity were measured simultaneously using

a graduated bottomless cylindrical plastic container that was fixed on the effusivity probe. Various excipients and blends were tested.

A linear relationship between the Acetaminophen concentration and effusivity in a Lactose blend was found, but quantification of an active ingredient in other binary blends remains difficult, as shown by the complex behavior of the blend of Magnesium Stearate (1%) and Lactose Spray-Dried (99%). Furthermore, the accuracy of this technique becomes problematic when dealing with Acetaminophen concentrations lower than 10 % w/w.

The influence of density remains an important aspect of effusivity. A careful approach must be applied when using effusivity as an off-line characterization tool. For on-line monitoring, the position of the effusivity probe must be carefully chosen. Indeed, when using multiple probes, their locations should minimize the porosity variations, otherwise an important variability will be detected between the sensors.

In conclusion, the results obtained from these experiments reveal that the accuracy of effusivity as a process analytical tool for determining the blending times in powder blending processes depends on the blend characteristics and is a direct measurement of the blend density. This technology can be only employed when the variations of effusivity between the substances are high and when the blends are not diluted, which limits its utility for the determination of optimal blending time.

## Table des matières

<b>DÉDICACE.....</b>	<b>IV</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>V</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IX</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XV</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>XIX</b>
<b>NOMENCLATURE .....</b>	<b>XX</b>
<b>CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1.1 PROBLÉMATIQUE DE LA CARACTÉRISATION DE L'UNIFORMITÉ DES MÉLANGES .....	1
1.2 OBJECTIFS .....	4
<b>CHAPITRE 2 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>6</b>
2.1 HISTORIQUE DES POUDRES .....	6
2.2 QU'EST-CE QU'UN MATÉRIEL GRANULAIRE .....	9
2.2.1 Quelques caractéristiques des particules .....	9
2.2.2 Les poudres cohésives et celles à écoulements libres .....	11
2.2.3 Quelques propriétés intéressantes des poudres .....	12
2.2.3.1 La masse volumique en vrac et tapée .....	13

2.2.3.2 L'échange de chaleur dans les milieux particuliers.....	14
2.3 QUELQUES NOTIONS SUR LES MÉLANGES PULVÉRULENTS .....	19
2.3.1 Les types de microstructures dans les mélanges granulaires .....	19
2.3.1.1 Les mélanges aléatoires.....	20
2.3.1.2 Les mélanges ordonnés .....	22
2.3.2 Définition d'un bon mélange.....	24
2.3.3 Les mécanismes de mélange et de ségrégation .....	26
2.3.4 La modélisation du mélange granulaire .....	28
2.4 SYSTÈMES DE MÉLANGE .....	30
2.5 MÉTHODES DE CARACTÉRISATION DE MÉLANGE .....	35
2.5.1 Méthodes d'échantillonnage avec un prélèvement .....	36
2.5.1.1 Prélèvement avec des sondes voleuses.....	37
2.5.1.2 Prélèvement dynamique .....	39
2.5.2 Les Process Analytical Technologies (PAT).....	40
2.5.2.1 La lumière visible.....	40
2.5.2.2 La Laser Induced Fluorescence (LIF) .....	45
2.5.2.3 La Near-InfraRed spectroscopy (NIR).....	47
2.5.2.4 L'Effusivité .....	50
2.5.3 Autres méthodes de caractérisation.....	52
2.5.3.1 Les traceurs radioactifs.....	52
2.5.3.2 Photo et vidéo.....	53
2.5.3.3 Méthodes de solidification des mélanges.....	53

2.5.3.4 L'imagerie par résonance magnétique (RMN).....	54
2.5.3.5 Les simulations numériques.....	54
2.6 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES.....	55
<b>CHAPITRE 3 APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE : PRÉSENTATION DE LA SONDE D'EFFUSIVITÉ .....</b>	<b>58</b>
3.1 LE FONCTIONNEMENT DE L' APPAREIL .....	58
3.2 ÉVALUATION DE L' APPAREIL.....	63
3.2.1 La taille d'échantillonnage .....	63
3.2.2 L'exactitude de la sonde.....	64
3.2.3 La précision de la sonde .....	65
3.2.3.1 Impact du temps de repos.....	65
3.2.3.2 Méthodes d'échantillonnage .....	67
<b>CHAPITRE 4 UNE INVESTIGATION EXPÉRIMENTALE DE L'EFFUSIVITÉ COMME INDICATEUR DE L'HOMOGENÉITÉ D'UN MÉLANGE DE POUDRE.....</b>	<b>72</b>
4.1 PRÉSENTATION DE L' ARTICLE.....	72
4.2 AN EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF EFFUSIVITY AS AN INDICATOR OF POWDER BLEND UNIFORMITY.....	74
4.2.1 Abstract .....	75
4.2.2 Introduction .....	75
4.2.3 Effusivity Based Process Analytical Technology .....	81

4.2.4 Determination of Optimal Blending Time .....	83
4.2.4.1 Methodology .....	83
4.2.4.2 Results and Discussion.....	88
4.2.5 Influence of Density on Effusivity .....	99
4.2.5.1 Methodology .....	99
4.2.5.2 Results and Discussion.....	101
4.3 CONCLUSION .....	108
4.4 ACKNOWLEDGEMENTS .....	109
<b>CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>110</b>
<b>CHAPITRE 6 CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET</b>	
<b>PERSPECTIVES FUTURES .....</b>	<b>113</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>116</b>

## Liste des figures

Figure 1.1. Procédé de fabrication des capsules dures et des comprimés.....	2
Figure 2.1. Flux de chaleur dans un environnement particulaire.....	16
Figure 2.2. Comparaison des données expérimentales et des corrélations pour la conductivité thermique pour une porosité de 0.38. ....	18
Figure 2.3. Influence de la porosité sur la conductivité thermique, où $k_{\text{particule}}/k_{\text{air}} =$ 100. ....	19
Figure 2.4. Mélange parfaitement aléatoire. ....	20
Figure 2.5. Mélange parfaitement ordonné. ....	22
Figure 2.6. Mélange ordonné – Enrobage des particules fines sur les grosses. ....	23
Figure 2.7. Présentation de l'échelle et de l'intensité de ségrégation. ....	25
Figure 2.8. Courbe de mélange typique. ....	30
Figure 2.9. Mélangeurs convectifs. ....	31
Figure 2.10. Mélangeurs diffusifs de type culbuteur. ....	32
Figure 2.11. Mélangeur à cisaillement élevé.....	33
Figure 2.12. Montage expérimental de Massol-Chaudeur. ....	39
Figure 2.13. Représentation d'une fibre optique.....	42
Figure 2.14. Configuration des fibres optiques testées par Weinekötter et Reh (1994). ....	44
Figure 2.15. Courbe de calibration pour un mélange de dioxyde de titane et de noir de carbone avec une fibre optique. ....	45



Figure 2.16. Résultats pour le LIF.....	47
Figure 2.17. Simulation DEM de 20480 particules dans un mélangeur en V non symétrique; a) temps = 0 s b) temps = 60 s.....	55
Figure 3.1. Le BT-01 de Mathis Instruments. ....	58
Figure 3.2.(a) Système de coordonnées pour la simulation et (b) l'emplacement des fils de nickel. ....	59
Figure 3.3. Résultats de la simulation transitoire par différences finies après 10 secondes; Profil de température. ....	61
Figure 3.4 Résultats de la simulation transitoire par différences finies après 10 secondes; Flux de chaleur.....	61
Figure 3.5. Évaluation du temps d'échantillonnage pour un volume désiré. ....	64
Figure 3.6. Variation de l'effusivité du Lexan en fonction de la période de repos entre deux lectures consécutives d'effusivité.....	66
Figure 3.7. Méthode de mesure de l'effusivité #1.....	68
Figure 3.8. Méthode de mesure de l'effusivité #2.....	68
Figure 3.9. Méthode de mesure de l'effusivité #3.....	69
Figure 3.10. Méthode de mesure de l'effusivité #4. (a) Compression à l'aide d'un bécher; (b) Résultat final. ....	69
Figure 4.1. BT-01™ unit from Mathis Instruments. ....	82
Figure 4.2. Numerical temperature gradient obtained for the BT-01™ unit from Mathis Instruments. ....	82

Figure 4.3. Particle size distribution (PSD) of Acetaminophen and Lactose Spray- Dried using an Octagon PSD sieve shaker. ....	84
Figure 4.4. Sampling positions in the V-blender. ....	85
Figure 4.5. Effusivity calibration curve as a function of the concentration of Acetaminophen in the blend. ....	89
Figure 4.6. Calibration curves for both bulk and tapped densities, as a function of the concentration of Acetaminophen in the blend. ....	90
Figure 4.7. Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using effusivity as the monitoring variable, in the case of a 50 wt% Acetaminophen concentration. ....	91
Figure 4.8. Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using tapped density as the monitoring variable, in the case of a 50 wt% Acetaminophen concentration. ....	92
Figure 4.9. Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using UV spectroscopy as the monitoring variable, in the case of a 50 wt% Acetaminophen concentration. ....	92
Figure 4.10. RSD vs mixing time curves obtained with the effusivity, tapped density and UV spectroscopy monitoring methods, in the case of a 50 wt% Acetaminophen concentration. ....	94

Figure 4.11. (a) Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using effusivity as the monitoring variable, in the case of a 25 wt% Acetaminophen concentration; (b) Corresponding RSD versus mixing time curve. ....	96
Figure 4.12. (a) Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using effusivity as the monitoring variable, in the case of a 10 wt% Acetaminophen concentration. (b) Corresponding RSD versus mixing time curve. ....	98
Figure 4.13 Influence of density on effusivity for several powders.....	101
Figure 4.14. Effusivity versus porosity curves obtained using equation (4.6) and the a) Zehnder-Schünder and b) Krupiczka models. ....	104
Figure 4.15. Influence on effusivity of Magnesium Stearate when mixed with Lactose Spray-Dried.....	106
Figure 4.16. Influence of the density on effusivity for varying concentrations of Acetaminophen in Lactose Spray-Dried. Case 1) Samples measured at the same density, and Case 2) Samples measured at tapped densities. ....	108

## Liste des tableaux

Tableau 2.1. Corrélation pour la conductivité thermique dans un milieu pulvérulent...	16
Tableau 2.2. Articles récents sur les mélangeurs diffusifs.....	32
Tableau 2.3. Caractéristiques des mélangeurs. ....	34
Tableau 2.4. Comparaison des sondes voleuses.....	38
Tableau 2.5. Propriétés thermiques de plusieurs poudres pharmaceutiques. ....	56
Tableau 3.1. Influence de la méthode de mesure sur l'effusivité ( $Ws^{1/2}/m^2K$ ). ....	70
Table 4.1. Overview of PAT technologies for monitoring blending processes. ....	79
Table 4.2. Summary for the three monitoring variables. ....	88
Table 4.3. Powders used in the second series of experiments.....	100

## Nomenclature

Symboles	Descriptions	Unités
A	Constante, Aire	Sans unité, m <sup>2</sup>
$A_i^t$	Absorbance à la longueur d'onde i pour le temps t	Sans unité
$A_i$	Moyenne de l'absorbance dans n spectres à la longueur d'onde i	Sans unité
$A_{ij}$	Absorbance de la longueur d'onde i dans le spectre j	Sans unité
B	Constante	Sans unité
C	Concentration d'un composé	%
$C_p$	Capacité calorifique	J/kgK
$C_{p_{air}}$	Capacité calorifique de l'air	J/kgK
$C_{p_{apparent}}$	Capacité calorifique apparente d'un échantillon	J/kgK
$C_{p_{particule}}$	Capacité calorifique de la poudre à porosité nulle	J/kgK
H	Signal absorbé par l'échantillon (fibre optique)	Sans unité
K	Conductivité thermique	W/mK
$k_{air}$	Conductivité thermique de l'air	W/mK
$k_{apparente}$	Conductivité thermique d'un échantillon	W/mK
$k_{particule}$	Conductivité thermique de la poudre à porosité nulle	W/mK
M	Indice de mélange	Sans unité
M	Nombre de spectre	Sans unité

$M_1$	Indice de mélange de Lacey	Sans unité
$M_2$	Indice de mélange de Kramer	Sans unité
$M_3$	Indice de mélange de Poole	Sans unité
$N$	Nombre de longueur d'onde	Sans unité
$N.A.$	Ouverture numérique de la fibre optique	Sans unité
$n_b$	Index de réfraction	Sans unité
$RSD$	Écart-type relatif ( <i>Relative Standard Deviation</i> )	Sans unité
$S$	Terme source	W
$S^2$	Variance d'un mélange	Sans unité
$S_0$	Écart-type d'un mélange totalement ségréguée	Sans unité
$S_i$	Écart-type à la longueur d'onde $i$	Sans unité
$S_R$	Écart-type d'un mélange totalement aléatoire	Sans unité
$S_0^2$	Variance d'un mélange totalement ségréguée	Sans unité
$S_R^2$	Variance d'un mélange totalement aléatoire	Sans unité
$T$	Température	K
$t$	Temps	s

#### SYMBOLES GRECS

Symboles	Descriptions	Unités
$\alpha$	Constante	Sans unité
$\beta$	Constante	Sans unité

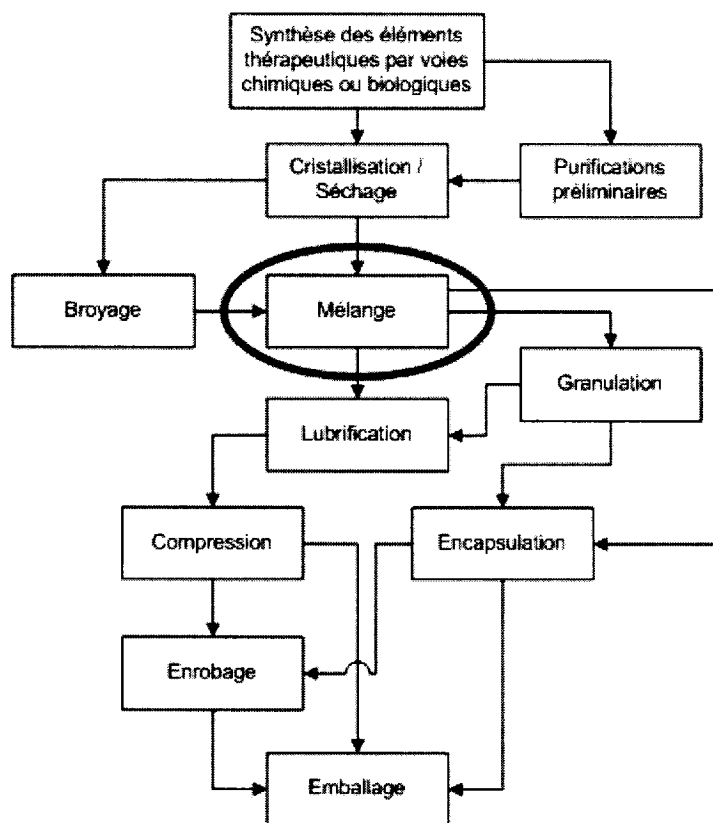
$\varepsilon$	Porosité	Sans unité
$\varepsilon_{\text{thermique}}$	Effusivité thermique	$\text{Ws}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$
$\sigma$	Écart-type d'un mélange	Sans unité
$\sigma_{\text{analyse}}$	Écart-type introduit par la technique d'analyse	Sans unité
$\sigma_{\text{mesuré}}$	Écart-type mesuré du mélange	Sans unité
$\sigma_{\text{réel}}$	Écart-type réel du mélange	Sans unité
$\sigma_{\text{sonde}}$	Écart-type introduit par la méthode d'échantillonnage	Sans unité
$\rho$	Masse volumique	$\text{kg}/\text{m}^3$
$\rho_{\text{air}}$	Masse volumique de l'air	$\text{kg}/\text{m}^3$
$\rho_{\text{apparente}}$	Masse volumique apparente d'un échantillon	$\text{kg}/\text{m}^3$
$\rho_{\text{particule}}$	Masse volumique réelle de la poudre à porosité nulle	$\text{kg}/\text{m}^3$
$\phi$	Indice de ségrégation	Sans unité
$\theta$	Angle de réfraction	Rad
$\Delta T_{\text{HW}}$	Variation de température du ruban central	K

## **Chapitre 1 Introduction**

### ***1.1 Problématique de la caractérisation de l'uniformité des mélanges***

Les poudres et les produits granulaires sont omniprésents dans la vie de tous les jours. Aux États-Unis, on estime que ce marché excède 1 trillion de dollars US (Sudah, 2001). Malheureusement, les connaissances actuelles associées aux mélanges des solides sont très limitées. Plusieurs industries (pharmaceutique, alimentaire, minière, cosmétique, explosive, etc.) font face à d'énormes défis lors de ces opérations (Kaye, 1997). Le domaine pharmaceutique est particulièrement affecté par les problèmes d'uniformité des mélanges, puisque 80 % des produits sont sous la forme de comprimés ou de capsules. L'homogénéité du mélange est essentielle afin d'assurer la bonne dose de l'élément thérapeutique dans chaque comprimé ou capsule. Elle est également nécessaire afin d'obtenir un bon écoulement et produire des comprimés ayant des profils de dissolution stable, des saveurs et des couleurs uniformes, etc. Le mélange est donc une opération primordiale dans la fabrication de ces deux formes pharmaceutiques, comme le montre la Figure 1.1, qui présente un schéma de procédés pour la fabrication des capsules dures et des comprimés.





*Figure 1.1. Procédé de fabrication des capsules dures et des comprimés (Muzzio et al., 2002).*

Les problèmes de mélange proviennent en partie de la difficulté à bien caractériser les milieux granulaires avec les outils existants. Présentement, l'industrie pharmaceutique utilise principalement des techniques basées sur l'extraction d'échantillons de poudre à l'aide de sondes voleuses. Ces techniques produisent d'importantes perturbations qui peuvent altérer les échantillons prélevés (Berman et Planchard, 1995; Muzzio et al. 1997; Venables et Wells, 2002; Muzzio et al., 2003). Ceux-ci sont ensuite analysés par HPLC, par spectroscopie ou par une autre méthode analytique. Ces techniques d'analyses sont extrêmement longues et coûteuses. La

fabrication de produits de qualité devient donc difficile puisque les informations sur l'homogénéité d'un mélange sont partielles, manquantes ou erronées, en raison de l'utilisation d'instruments inadéquats et du manque de temps.

Cette lacune d'informations sur les mélanges granulaires pousse certaines sociétés à adopter des formulations conservatrices qui réduisent l'efficacité et l'intervalle thérapeutique des nouveaux médicaments (Muzzio et al., 2002). De plus, comme les nouveaux produits pharmacologiques ont des efficacités accrues et sont plus spécifiques, ils doivent faire l'objet d'un dosage minutieux. Les mélanges deviennent donc des opérations extrêmement critiques.

Ces problèmes d'homogénéité peuvent affecter sérieusement la rentabilité d'entreprises en raison de l'incapacité de produire un mélange respectant les spécifications (Muzzio et al., 2002). La perte d'un lot de production est un exemple commun qui affecte les compagnies pharmaceutiques. Mais d'autres inconvénients peuvent également survenir. En effet, les compagnies innovatrices peuvent perdre un temps précieux pendant lequel leur molécule active est protégée par un brevet, en raison de difficultés de production qui retardent la mise en marché du produit. Par contre, il arrive aussi que plusieurs produits de compagnies innovatrices, dont les brevets sont échus, ne rencontrent aucune compétition en raison de l'incapacité des concurrents à concevoir un produit ayant des performances similaires (Muzzio et al., 2002). Les compagnies génériques, quant à elles, se livrent à une véritable guerre de

tranchées pour être les premières à mettre sur le marché un produit qui n'est plus protégé par un brevet. Un délai causé par un simple problème de mélange à la phase de production peut faire perdre la totalité du marché au bénéfice d'un concurrent plus rapide.

En somme, quelle que soit l'entreprise, elle a un grand intérêt à mieux comprendre les phénomènes granulaires pour assurer sa survie. Ainsi, depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est penchée sur le développement de nouvelles technologies afin de caractériser en ligne l'homogénéité des mélanges et la détermination des temps optimaux de mélange. Ce mémoire de maîtrise s'intéresse à l'une d'entre elles, soit l'effusivité.

## **1.2 Objectifs**

L'entreprise parraineuse de cette recherche, ratiopharm opérations, s'est procurée une nouvelle technologie basée sur l'effusivité, qui est définie par  $\sqrt{k\rho C_p}$ , où  $k$  est la conductivité thermique,  $\rho$ , la masse volumique et  $C_p$ , la capacité calorifique d'un échantillon. Cette variable permet en théorie de suivre l'évolution de l'homogénéité d'un mélange de poudres puisque chaque poudre possède une valeur d'effusivité qui lui est propre. Cette technique pourrait alors aider à débusquer plus rapidement les mélanges non conformes puis prendre des mesures correctives et éviter des étapes subséquentes inutiles.

L'objectif de ce projet de recherche est d'obtenir une meilleure compréhension des capacités et des limites de l'effusivité comme indicateur de la qualité des mélanges de poudre. Ce travail nous permettra également d'améliorer notre compréhension des phénomènes de mélange dans les milieux granulaires et éventuellement améliorer les opérations de mélange.

## **Chapitre 2 Revue bibliographique**

### ***2.1 Historique des poudres***

L'art de mélanger des poudres remonte à plusieurs millénaires. Des fragments de mortiers, datant de l'ère magdalénienne à l'âge de pierre, ont été retrouvés proches de certaines cavernes habitées par nos lointains ancêtres (Molerus, 1996). Ces mortiers étaient utilisés pour préparer les pigments nécessaires aux fresques relatant les chasses ancestrales. À l'époque pharaonique, des fresques sur des tombes égyptiennes montrent des individus effectuant des mélanges médicaux et cosmétiques avec des pilons et des mortiers (Kaye, 1997). Des manuscrits chinois qui expliquaient le mélange de la poudre à canon ont même été retrouvés (Kaye, 1997).

Malgré le fait que l'homme utilise les poudres depuis des temps immémoriaux, le domaine scientifique s'est peu intéressé à la problématique du mélange granulaire. Ainsi, en 1979, Karl Sommer (Kaye, 1997) prétendait que la science ne permettrait pas d'améliorer l'efficacité de ces opérations :

Despite the long history of dry solid mixing, or perhaps because of it, comparatively little is known of the mechanisms involved. All the experience that has been gained ever since solids were first mixed by man some 30 000 to 40 000 years ago has been handed down through

the ages formerly from medicine man to medicine man, now a days from foreman to foreman. By continuous trial and error a degree of perfection has been achieved that could hardly been improved upon by scientific approaches.

Par contre, ce point de vue n'était pas partagé par tout le monde. Dans les années 1945 à 1985, plusieurs scientifiques se sont intéressés à l'étude des phénomènes de mélange et la littérature scientifique a littéralement explosé (Kaye, 1997). Malheureusement, les résultats obtenus n'ont pas été appliqués à l'industrie en raison du manque de temps ou de la difficulté à mettre en pratique la théorie. Kaye rapporte les commentaires de Hersey (Kaye, 1997) :

Most systems (described in scientific paper on mixing) dealt with experimental work on idealized binary systems. Examination of the practical multicomponent systems showed they do not behave as theory predicts them. Individual components behave distinct from each other and whilst one ingredient may become more well mixed other will be segregating. Hence, the use of tracer to follow the mixing of one ingredient as an indicator for another is not practical. Few attempts are made to use current powder mixing theory to predict results (in industrial practice) suggesting that either the theory is inapplicable or too difficult, or too time consuming, to be applied in practice.

Si l'on se penche plus particulièrement au cas de l'industrie pharmaceutique, il s'est produit en 1993 un événement particulier. En effet, une poursuite judiciaire ébranle le monde pharmaceutique. Barr Laboratory, une compagnie qui fabriquait 175 produits, perd une importante cause contre le gouvernement américain (United States vs Barr Laboratories Inc. 1993). Il est alors prouvé que les méthodes employées par Barr Laboratory sont insuffisantes pour assurer un bon contrôle et la qualité de ses produits. L'industrie pharmaceutique et la FDA (2003a) se rendent compte que les moyens pour caractériser l'uniformité d'un mélange de poudre sont inefficaces. Le juge Wolin propose alors une série de mesures afin de garantir une bonne caractérisation de l'homogénéité dans les mélanges pharmaceutiques. Malheureusement, ce jugement ne fait pas l'unanimité et sème la controverse (Berman, 2001). Depuis ce temps, la FDA et les compagnies pharmaceutiques se disputent sur les méthodes de caractérisation de l'homogénéité des mélanges (Berman et Planchard, 1995; Cartensen et Mandar, 1996; Berman, 2001; Boehm et al., 2003; U.S Department of Health and Human Service et Food and Drug Administration 2003b).

Cette guerre, qui dure encore aujourd'hui, a eu un effet bénéfique. Depuis quelques années, certaines compagnies pharmaceutiques cherchent à développer des techniques pour déterminer l'homogénéité en ligne des mélanges. Le nombre d'articles sur ce sujet a littéralement explosé et on ne parle plus que de ces fameux PAT (*Process Analytical Technology*). Ce soudain intérêt s'explique par le fait que la FDA encourage maintenant l'industrie pharmaceutique à adopter et à développer ce genre de

technologie (U.S Department of Health and Human Service et Food and Drug Administration 2003a), mais aussi en raison des difficultés de production pour les mélanges à faibles concentrations (Muzzio et al., 2002).

## ***2.2 Qu'est-ce qu'un matériel granulaire***

Tout d'abord, il est important de s'attarder sur les propriétés et les caractéristiques des poudres et des particules avant de s'attaquer aux opérations de mélange et aux technologies servant à évaluer leur état d'uniformité. Quelques notions et définitions utiles dans le cadre de ce mémoire sont donc présentées dans les sections suivantes.

### **2.2.1 Quelques caractéristiques des particules**

Un matériau granulaire est composé d'une quantité importante de particules discrètes qui sont en contact la plupart du temps. Ces particules solides possèdent des formes et des tailles variées. Les caractéristiques de celles-ci ont une incidence directe sur le comportement du milieu granulaire (c.-à-d. écoulement, angle de talus, présence de cohésion, etc.). Pour définir les matériaux granulaires, la littérature aime bien utiliser les définitions suivantes :

- Les matériaux granulaires sont composés d'une quantité importante de particules discrètes solides qui sont en contact la plupart du temps (Sudah, 2001);



- Une poudre est composée de particules dont la distribution de taille est comprise entre 10 et 100  $\mu\text{m}$ , une super poudre entre 1 et 10  $\mu\text{m}$  et finalement une hyper poudre entre 0,1 et 1  $\mu\text{m}$  (Sudah, 2001);
- Un matériel pulvérulent est à l'état de poudre ou se réduit facilement en poudre (Office québécois de la langue française, 2005);
- Un solide formé de granules est composé de particules qui possèdent une taille particulaire entre 100 et 3000  $\mu\text{m}$  (Sudah, 2001);
- Un solide brisé est formé de particules possédant un diamètre plus grand que 3 mm (Sudah, 2001);
- Un excipient est une substance gazeuse, liquide, solide ou pâteuse, plus ou moins inerte, à laquelle on incorpore le principe actif d'un médicament afin d'en faciliter la préparation ainsi que l'administration et d'en conditionner la consistance, la forme ainsi que le volume (Office québécois de la langue française, 2005).

Tout comme la taille, la forme des particules est un paramètre important qui influence les propriétés macroscopiques des matériaux granulaires. La morphologie d'une particule peut être qualifiée selon un aspect qualitatif et quantitatif. Les termes qualificatifs suivants sont souvent employés pour définir le profil d'une particule : aiguille, angulaire, dendritique, fibre, sphérique, et forme irrégulière (Venables et Wells, 2001). De plus, on peut identifier la forme des particules avec des ratios

d'aspect, telles la sphéricité, la planéité ou l'élongation, qui utilisent des rapports entre les diverses dimensions de celles-ci.

Finalement, les forces interparticulaires sont également un facteur important. Celles-ci sont responsables de l'importance des phénomènes de cohésion entre les particules et leur environnement. On reconnaît généralement que les particules dont le diamètre est inférieur à 30  $\mu\text{m}$  sont soumises aux forces interparticulaires alors que la gravité domine pour des particules plus grosses. Les forces cohésives, qui causent des agglomérations, comprennent les forces attractives de van der Waals, les forces électrostatiques ainsi que les forces capillaires causées par l'humidité (Harnby et al., 1992). On peut également ajouter à cette liste les liens mécaniques entre les particules. Une revue intéressante des forces cohésives (van der Waals, forces capillaires et les liens dus au frittage) a été réalisée par Seville (2004).

### **2.2.2 Les poudres cohésives et celles à écoulements libres**

Les caractéristiques des matériaux granulaires présentées dans la section 2.2.1 peuvent être utilisées pour définir deux catégories de poudres : les poudres cohésives et celles à écoulement libre. Cette classification apporte une aide dans la sélection des équipements adéquats pour minimiser les problèmes lors des procédés de mélange.

Les poudres sont à écoulement libre lorsque les forces de gravité sont plus dominantes que les forces de cohésion. Ce type de poudre possède de bonnes propriétés

d'écoulement. Celles-ci sont relativement faciles à mélanger. Malheureusement, des phénomènes de ségrégation sont à prévoir si la distribution de taille est large (Kaye, 1997). Le sable sec est un bon exemple d'une poudre à écoulement libre. Les particules possédant un diamètre supérieur à 100  $\mu\text{m}$  forment généralement une poudre à écoulement libre.

Les poudres cohésives, quant à elle, possèdent des propriétés différentes en raison de la présence de forces interparticulaires importantes (liens mécaniques, électrostatique, van der Waals, capillaire). Les forces de cohésion deviennent dominantes pour des particules dont la taille est inférieure à 30  $\mu\text{m}$ . Contrairement aux poudres à écoulement libre, elles sont peu influencées par les phénomènes de ségrégation. Malheureusement, l'écoulement est souvent faible et on observe souvent des colmatages lors des opérations de décharge. La farine est un bon exemple d'une poudre cohésive.

### **2.2.3 Quelques propriétés intéressantes des poudres**

Les sections 2.2.1 et 2.2.2 ont expliqué succinctement que les propriétés du milieu granulaire sont tributaires des caractéristiques des particules qui le forment. Cette section présente deux propriétés qui sont particulièrement intéressantes dans le cadre de l'étude de l'effusivité comme outil pour caractériser un mélange. En effet, l'effusivité est une mesure des propriétés thermiques des poudres et dépend de la masse

volumique. Cette section présente donc des notions sur la masse volumique et les propriétés thermiques des poudres.

### 2.2.3.1 La masse volumique en vrac et tapée

La masse volumique d'une poudre varie énormément. En effet, les poudres sont des matériaux poreux qui peuvent être compressés. La relation entre la porosité ( $\varepsilon$ ) et la masse volumique apparente ( $\rho_{apparent}$ ) d'une poudre est la suivante :

$$\rho_{apparent} = \varepsilon \rho_{air} + (1 - \varepsilon) \rho_{particule} . \quad (2.1)$$

La masse volumique d'une poudre peut être définie de plusieurs façons en tenant compte de sa porosité :

- La masse volumique particulaire (*True density*) est la masse d'une particule de poudre divisée par son volume en excluant les pores.
- La masse volumique apparente est la masse volumique de la poudre en considérant la porosité. Deux types de masse volumique apparente sont souvent employés :
  - La masse volumique en vrac (*Bulk density*) est une mesure d'une poudre qui s'est écoulée par gravité dans un volume sans avoir subi de tassement.
  - La masse volumique après tassement (*Tap density*) consiste à mesurer une poudre qui a été tassée. Le tassement se produit en introduisant la

poudre dans un récipient subissant des vibrations dans un appareil de tassement.

Les deux masses volumiques apparentes sont fonction de la taille des particules, de la morphologie et de la structure granulométrique. Zou et Yu (1996) et Miyajima et al. (2001) ont étudié l'influence de la morphologie des particules sur la masse volumique en vrac et après tassement. Miyajima et al. (2001) ont même relié le nombre de vibrations dans un appareil de tassement à la masse volumique apparente de la poudre. Vachon et Chulia (1998), quant à eux, ont utilisé la masse volumique pour évaluer l'homogénéité d'un mélange binaire. Cette dernière idée est d'ailleurs utilisée dans le cadre de cette recherche pour évaluer l'uniformité des mélanges.

### **2.2.3.2 L'échange de chaleur dans les milieux particuliers**

Précédemment, on a expliqué que l'effusivité,  $\sqrt{k\rho C_p}$ , est une mesure des propriétés thermiques des poudres qui est utilisée comme un outil pour suivre l'évolution des mélanges granulaires. La compréhension des mécanismes de transfert de la chaleur dans ces milieux devient donc essentielle. Le transfert de chaleur dépend de la nature des composants formant la poudre ( $\rho$ ,  $C_p$ ,  $k$ ), de la porosité, de la morphologie des particules, de la structure granulométrique et de la résistance de contact entre les surfaces. Plusieurs relations qui relient les paramètres ( $\rho$ ,  $C_p$ ,  $k$ ) à la porosité existent dans la littérature. Celle sur la masse volumique a déjà été présentée dans la section 2.2.3.1.

La capacité thermique ( $C_p$  [=] J/kg K) est la quantité d'énergie nécessaire pour augmenter de 1°C une masse de 1 kg de poudre. Pour exprimer cette valeur apparente, Kaviany (1999) propose d'effectuer une analyse locale basée sur les volumes moyennés. Il recommande l'équation suivante pour calculer cette valeur :

$$C_{p_{apparent}} = \frac{\varepsilon(\rho_{air} C_{p_{air}}) + (1 - \varepsilon)(\rho_{particule} C_{p_{particule}})}{\rho_{apparent}}, \quad (2.2)$$

où  $C_{p_{particule}}$  est la capacité thermique sans porosité de la poudre et  $C_{p_{air}}$ , celle de l'air.

Plusieurs corrélations ont été publiées dans la littérature pour calculer la conductivité thermique ( $k$  [=] W/m K) d'un lit de poudre. Celles-ci sont fonction de la structure de la matrice solide, de la porosité, de la composition de chaque phase solide et de la résistance de contact entre les particules (Kaviany, 1999). La relation entre la porosité et la conductivité thermique est assez complexe puisque la propagation de la chaleur s'effectue selon les mécanismes de contacts (Figure 2.1). En effet, si le nombre de contacts interparticulaires et que la section de ces contacts augmente, le transfert de chaleur est facilité (Kovalenko et al., 1995).

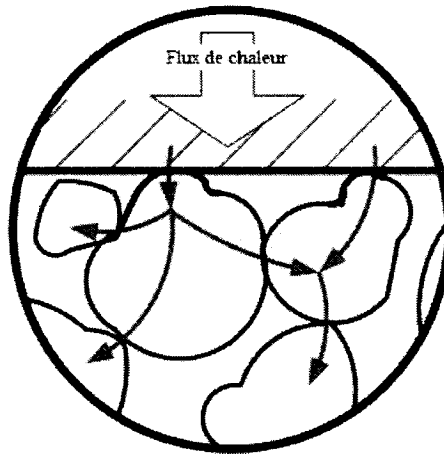


Figure 2.1. Flux de chaleur dans un environnement particulaire (Kaviany, 1999).

Voici quelques corrélations pour calculer la conductivité thermique apparente ( $k_{apparente}$  [=] W/m K) pour des lits granulaires fixes avec des particules sphériques :

Tableau 2.1. Corrélation pour la conductivité thermique dans un milieu pulvérulent.

Corrélations	Références	Équations
La prédiction de Krupiczka	(Kaviany, 1999)	$k_{apparente} = k_{air} \left( \frac{k_{particule}}{k_{air}} \right)^{0.280 - 0.757 \log \varepsilon - 0.057 \log(k_{particule}/k_{air})} \quad (2.3)$
L'analogie mécanique	(Kovalenko et al., 1995)	$k_{apparente} = k_{particule} (1 - \varepsilon)^2 (1 - \varepsilon/\varepsilon_{vrac})^\beta \quad (2.4)$

<p><i>La</i> <i>prédiction</i> <i>de Zehnder-</i> <i>Schünder</i></p>	<p>(Kaviany, 1999)</p>	$k_{apparente} = k_{air} \left\{ \left[ 1 - (1 - \varepsilon)^{1/2} + \frac{2(1 - \varepsilon)^{1/2}}{1 - \frac{k_{air}}{k_{particule}} B} \right] \times \left[ \frac{\left(1 - \frac{k_{air}}{k_{particule}}\right) B}{\left(1 - \frac{k_{air}}{k_{particule}} B\right)^2} \ln \frac{1}{\frac{k_{air}}{k_{particule}} B} - \frac{B+1}{2} - \frac{B-1}{1 - \frac{k_{air}}{k_{particule}} B} \right] \right\}$ $B = 1.25 \left( \frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right)^{10/9} \quad (2.5)$
<p>Dans ces relations, <math>\varepsilon_{vrac}</math> est la porosité d'une poudre à l'état vrac, <math>k_{air}</math>, la conductivité thermique de l'air, <math>k_{particule}</math> est la conductivité thermique réelle de la poudre et <math>\beta</math> est une constante reliée aux propriétés de la particule.</p>		

Il est à noter qu'il existe plusieurs modifications à la prédiction de Zehnder-Schünder (Hsu et al., 1994; Sih et Barlow, 2004). Par exemple, Sih et Barlow (2004) proposent d'ajouter des termes d'émissivité pour tenir compte de la radiation qui se produit dans le lit de particules. La précision des corrélations est toutefois faible. La Figure 2.2 présente une comparaison des données expérimentales à une porosité de 0,38 avec quelques corrélations présentées au Tableau 2.1.



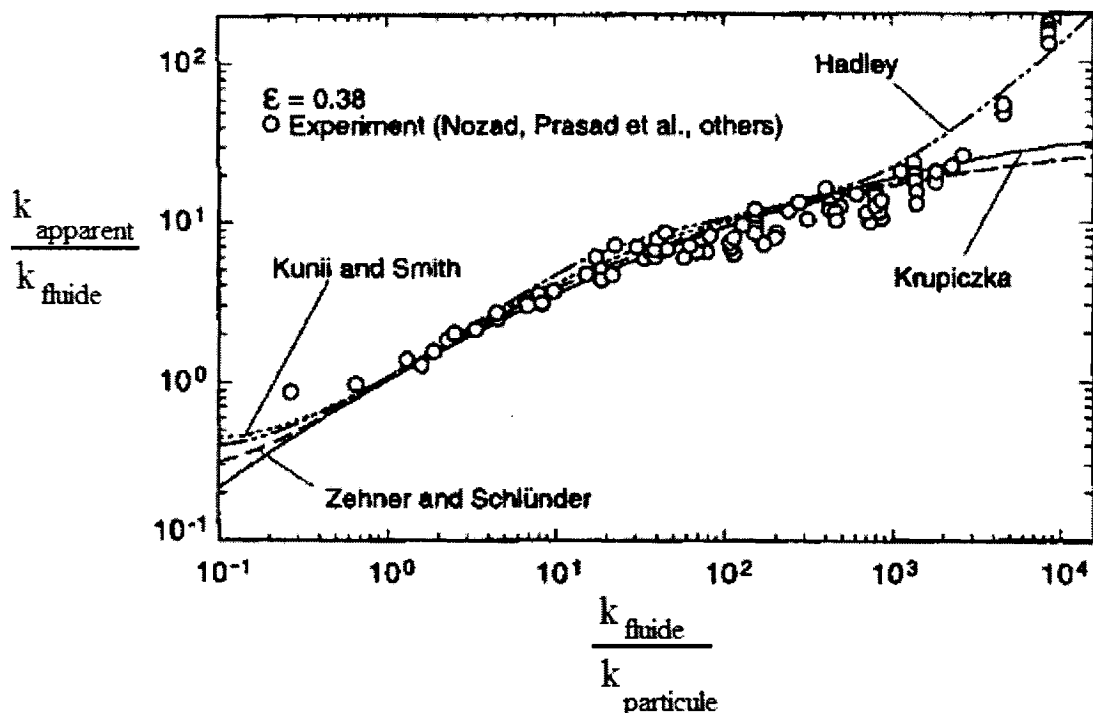


Figure 2.2. Comparaison des données expérimentales et des corrélations pour la conductivité thermique pour une porosité de 0.38 (Kaviany, 1999).

La Figure 2.3 est une représentation graphique des prédictions de Krupiczka et de Zehnder-Schlünder. Elle présente l'influence de la porosité sur la conductivité thermique dans le cas où la conductivité thermique de la particule est 100 fois supérieure à celle de l'air. On remarque que la conductivité thermique varie peu pour des valeurs de porosité supérieures à 0.50. La principale raison est que les changements de porosité s'effectuent par la variation des pores de grandes tailles, de telle sorte que le nombre de contacts interparticulaires reste relativement constant dans cet intervalle de porosité (Kovalenko et al., 1995). La conductivité thermique est donc peu influencée.

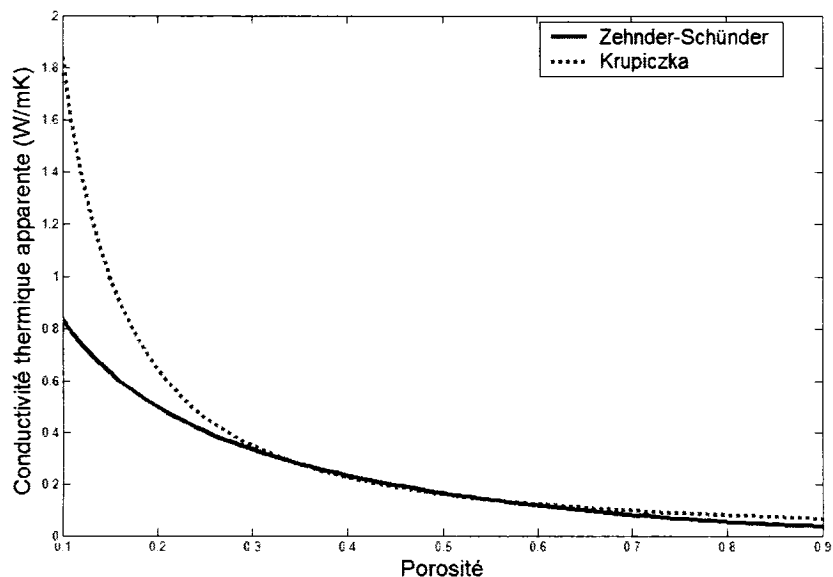


Figure 2.3. Influence de la porosité sur la conductivité thermique, où  $k_{particule}/k_{air} = 100$ .

## 2.3 Quelques notions sur les mélanges pulvérulents

Connaissant quelques caractéristiques intéressantes des particules et des poudres, on peut maintenant s'intéresser aux mélanges pulvérulents. Cette section présente donc plusieurs notions sur les mélanges afin de mieux les caractériser.

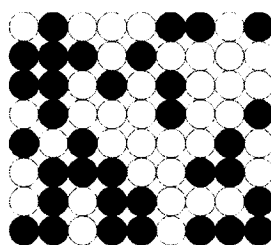
### 2.3.1 Les types de microstructures dans les mélanges granulaires

Lacey (1954) a proposé deux types de microstructures pour définir les mélanges granulaires, soit la structure ordonnée et celle qui est aléatoire. Celles-ci dépendent principalement de la présence ou l'absence d'interactions entre les particules formant le mélange. Il est toutefois impossible d'obtenir un mélange totalement aléatoire ou

ordonné; on retrouve plutôt une tendance pour l'une ou l'autre des microstructures. Les sections 2.3.1.1 et 2.3.1.2 présentent ces deux types de microstructures.

### 2.3.1.1 Les mélanges aléatoires

Les mélanges aléatoires se basent sur le principe, que chaque position de particule est complètement aléatoire en raison des conditions chaotiques du mélangeur (Kaye, 1997). Lacey (1954), quant à lui, donne la définition suivante : un mélange où chaque espace possède la même probabilité de contenir une particule donnée. Ce type de mélange est souvent associé aux poudres qui possèdent un écoulement libre en raison de l'absence de forces cohésives entre les particules. La Figure 2.4 présente un exemple schématique d'un mélange binaire parfaitement aléatoire.



*Figure 2.4. Mélange parfaitement aléatoire.*

Pour évaluer la qualité d'un mélange aléatoire, on peut utiliser des indices de mélange. Poux et al. (1991) présentent une revue intéressante sur plusieurs indices de mélange qui ont été développés pour des cas binaires ou multiples où il n'existe pas

d'interactions particulières. Mais tout d'abord, il faut définir la variance d'un mélange totalement ségrégué :

$$S_0^2 = pq, \quad (2.6)$$

où  $p$  et  $q$  sont les concentrations des deux composants dans le mélange. La variance pour un mélange complètement aléatoire est :

$$S_R^2 = \frac{pq}{A}, \quad (2.7)$$

où  $A$  est le nombre de particules contenu dans l'échantillon. À partir de ces deux variances, l'indice de Lacey (1954) est calculé comme suit :

$$M_1 = \frac{S_0^2 - S^2}{S_0^2 - S_R^2}, \quad (2.8)$$

où  $S^2$  est la variance des échantillons. Ainsi, lorsque  $M_1$  s'approche de zéro, le système est ségrégué. Si  $M_1$  tend vers 1, le mélange est alors de plus en plus aléatoire. L'indice de Kramer est exprimé en fonction de l'écart-type (1954) :

$$M_2 = \frac{S_0 - S}{S_0 - S_R}. \quad (2.9)$$

Poole, quant à lui, propose cet indice de mélange (Harnby et al., 1992):

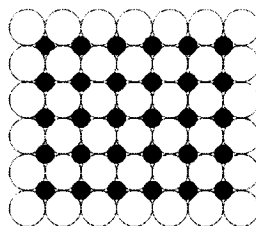
$$M_3 = \frac{S}{S_R}. \quad (2.10)$$

Il est important de réaliser que la variance d'un mélange avec une structure aléatoire est bornée entre  $S_R^2$  et  $S_0^2$ . De plus, la variance  $S_R^2$  d'un mélange totalement aléatoire est inversement proportionnelle à la taille de l'échantillon ( $A$ ). Ainsi, plus la

taille de l'échantillon est importante, plus la variance est faible. Ceci nous amène donc à bien définir la taille des échantillons qui doivent être prélevés dans un mélange pour évaluer l'état d'homogénéité. Ce sujet est traité davantage dans la section 2.3.2.

### 2.3.1.2 Les mélanges ordonnés

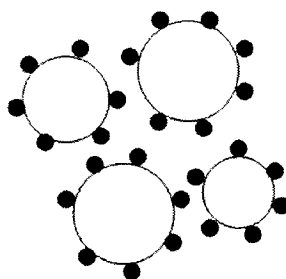
Le mélange ordonné est formé de particules qui sont placées de manière à obtenir une distribution idéale et totalement homogène (Lacey, 1954). Ce concept provient de la nécessité de produire des mélanges où la variation de concentration de l'élément thérapeutique, par exemple, est extrêmement faible (Kaye, 1997). Le but est de former des mélanges de meilleure qualité que ceux aléatoires. On désire donc ne plus être limité par la variance d'un système complètement aléatoire,  $S_R^2$ . Ce type de mélange est souvent associé aux poudres cohésives en raison de la présence de forces attractives entre les particules. Ce type de mélange est peu sujet à la ségrégation. La Figure 2.5 présente un mélange binaire parfaitement ordonné.



*Figure 2.5. Mélange parfaitement ordonné.*

Le principe des mélanges ordonnés consiste à exploiter et à modifier les propriétés des poudres afin de créer des forces cohésives entre elles. On favorise donc

les interactions entre les particules différentes. Un exemple courant est l'utilisation d'une poudre extrêmement fine qui s'agglomère sur l'excipient plus grossier. Les fines enrobent alors les particules plus grosses de l'excipient comme le montre la Figure 2.6. On peut également employer un procédé de granulation qui utilise l'humidité pour générer ces forces interparticulaires.



*Figure 2.6. Mélange ordonné – Enrobage des particules fines sur les grosses.*

Malheureusement, il est extrêmement difficile de calculer des indices de mélange pour les cas cohésifs, en raison de la présence de ces forces cohésives difficilement quantifiables. Par contre, Harnby et al. (1992) présentent quelques variances pour un mélange parfaitement ségrégué ou mélangé dans des cas précis.

Il est important de réaliser que les mélanges ordonnés peuvent être également sujets aux phénomènes de ségrégation qui seront traités plus en détail dans la section 2.3.3. Venables et Wells (2001) rapportent trois types de ségrégations possibles. Le premier se produit lorsqu'il existe une grande différence de tailles pour l'excipient transporteur. Le second survient lorsqu'il y a une compétition entre deux poudres pour

accéder à un site de l'excipient transporteur. En effet, dans certaines conditions, un lubrifiant, tel le stéarate de magnésium, peut déloger les particules de l'élément actif de l'excipient transporteur. Le dernier type de ségrégation a lieu lorsqu'il y a une saturation des sites sur l'excipient transporteur. Les particules de l'élément actif en liberté percolent alors à travers cet excipient.

### **2.3.2 Définition d'un bon mélange**

Un mélange totalement ordonné représente le summum de la perfection; par contre, il est difficilement réalisable. On se retrouve donc avec la question suivante : qu'est-ce qu'un bon mélange ? Danckwerts (1953) a répondu à cette question en définissant deux critères. Le premier est l'intensité de ségrégation qui est la mesure de l'écart de composition par rapport à la valeur moyenne pour tous les points dans le mélange. Le second est l'échelle de ségrégation ou l'échelle caractéristique. Cette échelle représente la taille d'une région où les divers composants ne sont pas mélangés. En effet, lorsqu'un mélange granulaire est observé de façon intensive, des régions de ségrégation apparaissent toujours, car le mélange n'est pas parfaitement ordonné. Ces deux concepts sont représentés à la Figure 2.7.

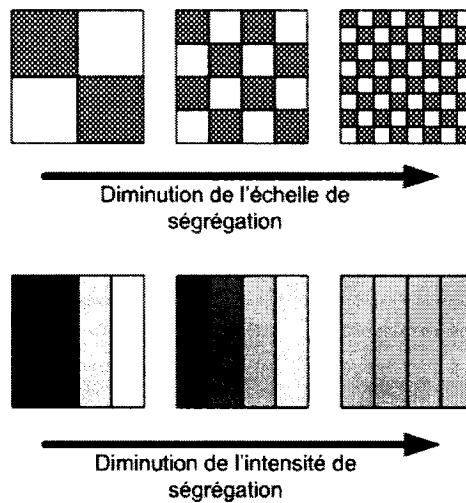


Figure 2.7. Présentation de l'échelle et de l'intensité de ségrégation (Poux et al., 1991).

L'industrie pharmaceutique aime bien utiliser l'écart-type relatif (RSD) pour évaluer l'intensité de ségrégation d'un mélange granulaire. Le RSD est calculé comme suit :

$$RSD = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100\% , \quad (2.11)$$

où  $\bar{x}$  est la moyenne et  $\sigma$  est l'écart-type de l'échantillonnage. On peut même évaluer le RSD d'un mélange complètement aléatoire ou ségrégué en utilisant les écarts-types présentés dans la section 2.3.1.1.

Plus spécifiquement, l'industrie pharmaceutique a l'obligation d'effectuer des analyses d'uniformité sur les mélanges (*Blend Uniformity Analysis*). Or, les normes établies par la FDA sont très controversées (Berman, 2001). Dans sa forme la plus



simple, la FDA propose de prélever 10 échantillons à différentes positions critiques dans le mélangeur. Chaque échantillon de poudre ne doit pas dépasser une masse équivalant à 3 fois la masse de l'unité de dosage. L'écart-type relatif (RSD) des 10 échantillons de poudre ne doit pas excéder 5 % et la teneur en élément actif des échantillons doit être comprise entre 90 et 110 % de la valeur moyenne (U.S Department of Health and Human Service et Food and Drug Administration 2003b). Or, plusieurs compagnies réclament un assouplissement de ces normes en raison des problèmes d'échantillonnage qui ajoutent une erreur supplémentaire qui n'est pas présente lors de l'analyse de la dose active dans un comprimé (Berman, 2001).

### **2.3.3 Les mécanismes de mélange et de ségrégation**

Étant plus au fait des critères pour caractériser le mélange, on peut maintenant aborder les mécanismes de mélange. Le mélange granulaire diffère des mélanges liquides et gazeux. En effet, dans les cas pulvérulents, il existe une compétition entre les mécanismes de mélange et de ségrégation; or les mélanges gazeux et liquides ne possèdent pas de mécanisme de ségrégation. De plus, l'absence de diffusion moléculaire empêche une homogénéisation complète à l'échelle microscopique (Kaye, 1997). Il n'y a pas de mécanisme basé sur les gradients de concentrations à l'échelle microscopique dans les mélanges granulaires. Le mélange et la ségrégation reposent uniquement sur les propriétés de l'écoulement des poudres.

Les mécanismes de mélange sont la convection, la diffusion et le cisaillement (Lacey, 1954). L'utilisation de ces termes provient des mélanges liquides et amène donc une certaine confusion. En voici donc les définitions :

1. La convection est le mouvement délibéré d'un groupe de particules d'un endroit à un autre;
2. La diffusion est le changement de position de deux particules adjacentes en réponse à un apport externe d'énergie mécanique. Elle se produit surtout lorsque les particules roulent sur une surface inclinée, c.-à-d. lors d'une avalanche;
3. Le cisaillement se produit lorsqu'il y a un échange de particules entre deux plans adjacents en mouvement.

La convection fonctionne très bien à l'échelle macroscopique, alors que la diffusion agit plutôt à l'échelle microscopique (Harnby et al., 1992). Le cisaillement, quant à lui, opère à l'échelle macroscopique et à l'échelle microscopique (Harnby et al., 1992). Il est également le seul mécanisme capable de détruire des agglomérats à l'échelle microscopique (Harnby et al., 1992). Venables et Wells (2001) rappellent que le mélange diffusif permet de réduire l'intensité de ségrégation alors que le mélange convectif permet de réduire l'échelle de ségrégation.

La ségrégation, quant à elle, est la séparation des particules grossières et des particules fines, à la suite de l'écoulement de la poudre ou de la vibration du lit de

poudre (Venables et Wells, 2001). Les principaux facteurs causant la ségrégation sont la différence dans les tailles, les formes et les masses volumiques des particules. Ce phénomène est particulièrement craint par les industries puisque la plupart des mélanges industriels sont réalisés avec des poudres comprenant de larges différences de tailles, de formes et de masses volumiques. Il existe plusieurs phénomènes de ségrégation (Venables et Wells, 2001) :

1. La ségrégation par la différence de trajectoires : Une particule plus grosse parcourt plus de distance qu'une particule plus petite pour les mêmes conditions de vitesse initiale et de masse volumique. Ce type de ségrégation suit la loi de Stokes;
2. La ségrégation par la percolation des particules fines;
3. La ségrégation par vibration : Les grosses particules remontent à la surface. Ce mécanisme est souvent appelé phénomène des noix du Brésil;
4. La ségrégation par élutriation : Un courant gazeux sépare les diverses particules en raison de la variation de leur taille.

#### **2.3.4 La modélisation du mélange granulaire**

L'homogénéisation d'une poudre dépend de la compétition entre les mécanismes de mélange et ceux de ségrégation. Plusieurs chercheurs ont tenté de développer des modèles cinétiques pour modéliser les phénomènes de mélange. Il y a plus de 50 ans, Lacey (1954) a réalisé une revue des différents modèles proposés. Ces

modèles reposent principalement sur une diminution exponentielle de l'écart-type en fonction du temps :

$$\sigma = \sigma_0 e^{-kt}, \quad (2.12)$$

où  $k$  est une constante,  $t$ , le temps et  $\sigma_0$ , un indice de mélange.

Peu de temps après, Rose en 1959 (Massol-Chaudeur et al., 2002) a proposé un modèle qui tient compte de l'effet de ségrégation :

$$\frac{dM}{dt} = A(1 - M) - B\phi, \quad (2.13)$$

où  $A$  et  $B$  sont des constantes,  $M$ , un indice de mélange et  $\phi$ , un indice de ségrégation.

Ces expressions phénoménologiques trouvent en fait leur racine dans la théorie du chaos (Sommier, 2000). Malheureusement, ces modèles sont très théoriques et peu pratiques. D'un point de vue empirique, on présente souvent la Figure 2.8 comme étant la courbe typique qui résume la compréhension actuelle des mécanismes de mélange et de ségrégation (Massol-Chaudeur et al., 2002). On peut assumer que la première partie de la courbe correspond à une réduction rapide de l'hétérogénéité due à la réorganisation des particules occasionnée par les mécanismes de convection et de cisaillement. Ces mécanismes deviennent plus tard inefficaces pour l'homogénéisation à une échelle plus fine. La diffusion prend donc le relais et assure une uniformité à une

plus petite échelle caractéristique. Finalement, on observe des oscillations qui sont dues à la compétition entre les mécanismes de mélange et de ségrégation.

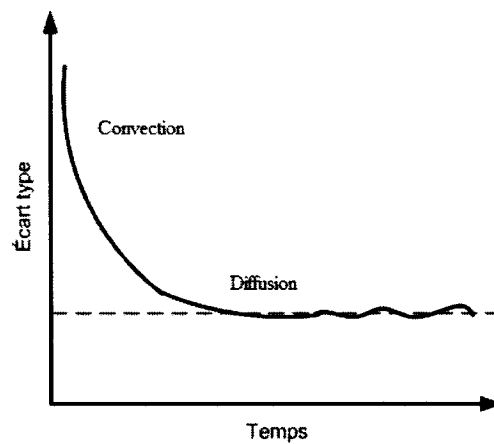


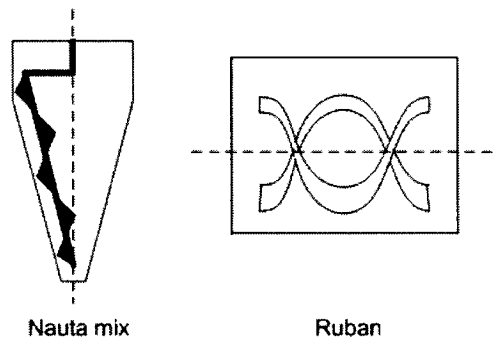
Figure 2.8. Courbe de mélange typique.

## 2.4 Systèmes de mélange

La section 2.3 a permis de nous familiariser avec les notions sur le mélange granulaire. Plus particulièrement, la section 2.3.3 s'est intéressée aux mécanismes de mélange, ce qui s'avèrera utile dans la présente section sur les systèmes de mélange. En effet, les mélangeurs sont habituellement catégorisés selon leur mécanisme de mélange principal : les mélangeurs convectifs, les mélangeurs diffusifs et ceux utilisant le cisaillement.

Les mélangeurs convectifs facilitent le déplacement d'un groupe de particules d'une position à une autre grâce à l'action d'un agitateur. Le mélangeur à ruban et le

« Nauta mix » (Figure 2.9) sont des exemples communs dans l'industrie pharmaceutique. Ils minimisent les effets de ségrégation (Harnby et al., 1992). Malheureusement, l'apparition de zones mortes au sein de ce type de mélangeur est fréquente compte tenu des limitations dans le déplacement de l'agitateur. De plus, en raison de leur géométrie, les procédures de nettoyage sont souvent complexes.



*Figure 2.9. Mélangeurs convectifs.*

La seconde catégorie comprend les mélangeurs diffusifs de type culbuteur. Ceux-ci sont des récipients en rotation autour d'un axe. La création d'avalanches au sein du mélangeur produit le mécanisme de diffusion. Ils sont aussi capables de générer un mélange chaotique de convection (Shinbrot et al., 1999). Les contenants peuvent prendre plusieurs formes. Les mélangeurs en V et les mélangeur à trémie basculable sont les plus simples et les plus communs et leur vitesses de rotation peuvent varier entre 15 et 60 révolutions par minute (Harnby et al., 1992). Leur vitesses de mélange dépendent grandement du taux de remplissage et en pratique, il est préférable d'utiliser un volume inférieur à 60 % de leur capacité (Sudah, 2001).

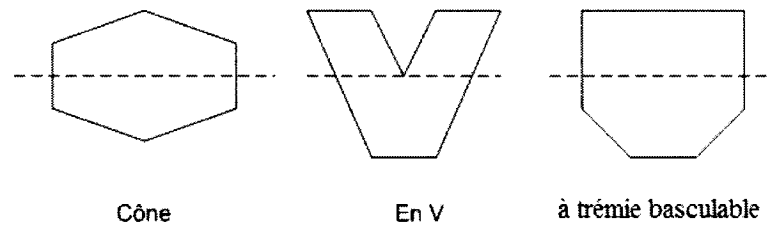


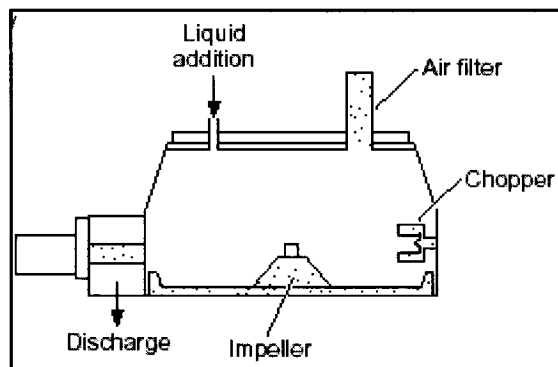
Figure 2.10. Mélangeurs diffusifs de type culbuteur.

Les mélangeurs convectifs ont été très étudiés. Le Tableau 2.3 présente quelques articles récents qui ont porté sur ce type de mélangeur. Dans le cadre de cette recherche, nous nous intéressons plus particulièrement au mélangeur en V de type non symétrique.

Tableau 2.2. Articles récents sur les mélangeurs diffusifs.

Type de mélangeur	Type de poudre	Particules	Référence
Cône	Libre Libre	Bille de verre Bille de verre	(Alexander et al., 2001) (Brone et Muzzio, 2000)
A trémie basculable	Libre Cohésif Cohésif	Sable MCC, KCl ou NaCl, MgSt Mélange pharmaceutique	(Sudah et al., 2002a) (Sudah et al., 2002c) (Sudah et al., 2002b) (Sudah et al., 2002c) (Alexander et al., 2004)
V	Cohésif Libre Cohésif Cohésif Libre	Acide salicylique et Lactose Fast-Flo Bille de verre Mélange pharmaceutique Mélange avec de l'acétaminophène Billes rouges et vertes	(El-Hagrasy et al., 2001) (Alexander et al., 2003) (Hwang et al., 1998) (Swaminathan, 1997) (Brone et al., 1998)
Tambour	Libre Libre	-- Bille de verre	(Bridgwater et al. 2002) (Sheritt et al., 2003)

La dernière catégorie est celle des mélangeurs à cisaillement. L'exemple le plus commun est le mélangeur à cisaillement élevé, qui possède deux agitateurs ayant de vitesse de rotation élevée. Le mortier et le pilon sont également des instruments qui se basent sur le mécanisme de cisaillement (Harnby et al., 1992) pour effectuer la trituration des poudres. Les mélangeurs à cisaillement sont très utiles pour briser les agglomérats de poudres souvent présent lorsque les forces cohésives dominent.



*Figure 2.11. Mélangeur à cisaillement élevé.*

Le Tableau 2.3 fait une récapitulation des différents mélangeurs et de leurs applications (Poux et al., 1991; Massol-Chaudeur, 2000).



Tableau 2.3. Caractéristiques des mélangeurs.

Mélangeur	Type de mécanisme	Application	Contrainte	Temps de mélange (min)
Tambour rotatif	Diffusion	Poudres sèches à écoulement libre de propriétés semblables	Ségrégation à la décharge Ne convient pas aux poudres qui granulent	2 à 10
Double cône	Diffusion	Poudres sèches Mélanges faiblement dosés	Ségrégation à la décharge Ne convient pas aux poudres qui granulent	1 à 10
En V	Diffusion	Poudres sèches à écoulement libre Mélanges faiblement dosé	Ségrégation à la décharge Ne convient pas aux poudres qui granulent	1 à 10
À Ruban	Convection	Poudres sèches ou produits pâteux Grands écarts de tailles	Ségrégation à la décharge Mélange axial moins bon que mélange radial	5 à 30
À Vis	Convection	Poudres sèches, crèmes et pâtes Mélanges faiblement dosés	Ne convient pas aux poudres très cohésives ou aux agglomérats friables	2 à 10
High shear	Cisaillement	Granulation Pour briser les agglomérats de poudres cohésives	Ségrégation possible Phénomène d'attrition	1
Lit fluidisé	Convection	Grands volume de poudres à mélanger Granulation	Ségrégation fortement possible en surface et dans la masse de poudre	0.5 à 3

## **2.5 Méthodes de caractérisation de mélange**

Dans la section 2.4, plusieurs appareils de mélange qui sont couramment employés dans l'industrie pharmaceutique ont été présentés. Or, l'efficacité de ces appareils et leurs fenêtres d'opération optimales sont peu connues. Une raison de ces faibles connaissances dans le domaine du mélange granulaire provient des méthodes de caractérisation. En effet, les techniques d'échantillonnage utilisées dans l'industrie pharmaceutique sont souvent biaisées et erronées, ce qui empêche une bonne évaluation de l'homogénéité d'un mélange. Plus précisément, l'écart-type mesuré d'un mélange est une combinaison de l'écart-type réel du mélange ( $\sigma_{réel}$ ), de l'écart-type sur la méthode d'échantillonnage ( $\sigma_{sonde}$ ) et celui de la technique d'analyse ( $\sigma_{analyse}$ ) :

$$\sigma_{mesurée} = \sigma_{sonde} + \sigma_{analyse} + \sigma_{réel} . \quad (2.14)$$

Depuis quelques années, plusieurs méthodes de caractérisation des mélanges de poudres pharmaceutiques ont été proposées afin de réduire l'erreur sur l'échantillonnage. La FDA a répertorié plusieurs moyens et méthodes d'échantillonnage. Elle propose les qualificatifs suivants (U.S Department of Health and Human Service et Food and Drug Administration 2003a):

Off-line : Un échantillon est prélevé dans le mélange et celui-ci est analysé en laboratoire.

- At-line : Un échantillon est prélevé dans le mélange et celui-ci est analysé dans l'aire de production à côté du procédé.
- On-line : Un système de mesures en liaison avec le procédé reçoit des échantillons par un mécanisme de déviation. À la suite de l'analyse, l'échantillon peut être retourné au procédé.
- In-line : Un système de mesures est inséré dans le mélange pour effectuer l'analyse. Le mélange peut être perturbé (Insertion d'une sonde).
- Non-intrusif : L'appareil de mesure n'a pas besoin d'être en contact direct avec le matériel. Le mélange n'est pas perturbé (exemple : tomographie).

Les sections 2.5.1, 2.5.2 et 2.5.3 présentent diverses méthodologies pour la caractérisation des mélanges. La première section s'intéresse aux méthodes *ex situ* qui nécessitent un prélèvement d'échantillon. La seconde section présente les technologies *in situ* que la FDA nomme PAT (*Process Analytical Technology*). Finalement, la dernière section présente diverses méthodes qui ne peuvent pas être implantées en production en raison de plusieurs limitations ou de leur caractère particulier.

### **2.5.1 Méthodes d'échantillonnage avec un prélèvement**

Les méthodes présentées dans cette section sont des méthodes *ex situ*, qui prélèvent des échantillons discrets de poudre. L'analyse des échantillons est ensuite réalisée avec par exemple un HPLC ou un spectrophotomètre UV.

### **2.5.1.1 Prélèvement avec des sondes voleuses**

Les sondes voleuses sont les outils les plus communs pour effectuer un échantillonnage afin de réaliser une caractérisation off-line ou at-line. Elles prélèvent des échantillons discrets de poudre aux endroits désirés dans le mélangeur. Plusieurs articles ont dénoncé le côté très intrusif des sondes voleuses dans le milieu et leur capacité à occasionner de la ségrégation lors de la prise de l'échantillon (Berman et al., 1996; Venables et Wells, 2002; Muzzio et al., 2003). En particulier, Muzzio et al. (2003) ont démontré que l'échantillonnage avec des sondes voleuses produisait des résultats biaisés en raison du caractère intrusif de la sonde.

La plupart des sondes voleuses peuvent être divisées en trois catégories : les sondes à ouverture latérale, les sondes dont l'ouverture est à l'extrémité et les carottiers. Ce dernier est un tube vide qui permet de prélever une colonne de poudre. Celle-ci est ensuite extrudée pour obtenir plusieurs échantillons selon la profondeur.

Dans son article, Muzzio et al. (2003) ont comparé 4 types de sondes avec un mélange cohésif (Cellulose microcristalline et NaCl) et un mélange à écoulement libre (sable noir et sable blanc). Il apparaît dans son étude que les sondes à ouvertures latérales et celles avec une ouverture à l'extrémité produisent des perturbations et facilitent l'échantillonnage des grosses particules au détriment des plus petites. Le carottier, quant à lui, créait moins de perturbations que les deux autres types de sonde.

Muzzio et al. (2003) ont comparé les performances de plusieurs sondes voleuses et confirmé le caractère aléatoire des résultats obtenus à l'aide de celles typiquement utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Le Tableau 2.4 résume les résultats observés par ces auteurs.

Tableau 2.4. Comparaison des sondes voleuses (Muzzio, 2003).

Sonde	Globe Pharma	Slug	Rutgers
Type	Latéral	Extrémité	Carotte
Perturbation près de la cavité	Significatives	Significatives	Minimales
Les poudres peuvent traverser les cavités fermées	Oui	Non	Non
Erreur d'échantillonnage maximale	$\approx 100 \%$	$\approx 30 \%$	$\approx 20 \%$
L'échantillonnage repose sur l'écoulement de la poudre	Oui	Non	Non

### 2.5.1.2 Prélèvement dynamique

Il existe une règle d'or lors du prélèvement d'échantillon de particules. Elle consiste à prélever les échantillons de poudre lorsqu'elles sont en mouvement. Massol-Chaudeur (2000), durant son doctorat, a développé une technique d'échantillonnage dynamique afin d'étudier l'homogénéité des mélanges à très faibles concentrations. Cette technologie déverse un mélange sur un tapis roulant à l'aide d'un entonnoir (voir Figure 2.12). Ce montage permet d'obtenir une bande de poudre avec une largeur et une épaisseur constantes. Des prélèvements sont par la suite effectués à l'aide d'une pompe à main aspirante qui extrait une masse équivalant à celle d'un comprimé. Cette technique dynamique permet de prélever une grande quantité d'échantillons sans avoir le biais des techniques d'échantillonnage par sonde voleuse. Malheureusement, cette méthode ne permet pas d'obtenir de l'information sur la caractérisation spatiale du mélangeur en 3 dimensions, en raison de l'échantillonnage en 1 dimension.

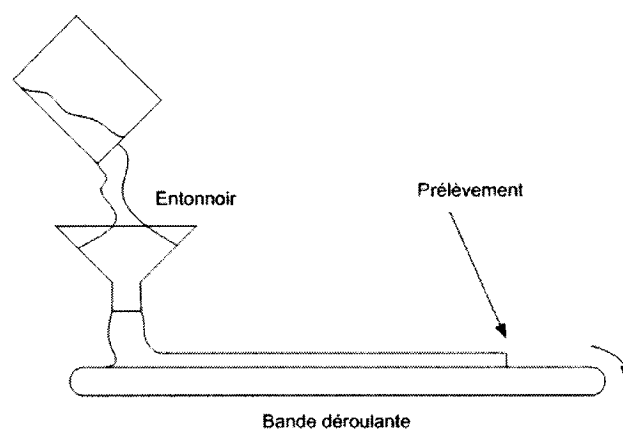


Figure 2.12. Montage expérimental de Massol-Chaudeur (2000).

### 2.5.2 Les Process Analytical Technologies (PAT)

Depuis quelques années, des efforts ont été réalisés pour développer de nouvelles technologies qui permettent de suivre en ligne l'évolution d'un mélange granulaire. Récemment, la FDA a émis des directives afin d'encourager le développement et l'utilisation de ces nouvelles technologies analytiques de procédés (PAT). Celles-ci consistent à assurer la qualité du produit fini en effectuant des mesures durant la réalisation du produit (U.S Department of Health and Human Service et Food and Drug Administration 2003a). Certaines d'entre elles, comme le NIR (*Near InfraRed spectroscopy*) et le LIF (*Laser Induced Fluorescence*), se basent sur les propriétés chimiques des poudres, d'autres comme l'effusivité utilise les propriétés physiques. Voici quelques exemples de PAT.

#### 2.5.2.1 La lumière visible

Le mélange de deux poudres de couleurs différentes pour fabriquer des produits colorés tels les peintures, les cosmétiques et les plastiques peut être un problème extrêmement complexe. Un moyen simple pour mesurer la composition d'échantillons provenant de ce type de mélange est l'utilisation de la lumière réfléchiée par la surface de la poudre. Le principe de cette technologie se base sur le fait que la lumière réfléchiée par la surface de la poudre est fonction de la composition de celle-ci. L'identification de deux poudres possédant des réflectivités différentes est donc possible. La sonde est habituellement composée d'une partie qui émet une source lumineuse alors qu'une cellule photoélectrique mesure l'intensité de la lumière réfléchiée par la surface de la

poudre. Ashton et al. (1966) ont évalué l'épaisseur de pénétration de la lumière à un diamètre de particule.

Gray (1957) a été le premier à utiliser cette technique avec des fenêtres de mesure pour quantifier la composition d'un mélange binaire de poudre constituée d'une substance inorganique pâle et d'une autre foncée. En fait, un composé foncé va absorber beaucoup plus de lumière visible qu'une substance pâle. Il est donc possible de suivre l'évolution de l'homogénéité d'un mélange avec cette caractéristique.

Des fibres optiques ont été utilisées pour la première fois par Kaye et al. (1968) pour effectuer des mesures d'homogénéité dans les mélanges de poudres. Cette technologie est souvent employée dans les lits fluidisés pour effectuer des mesures locales de porosité et de champs de vitesse (Cui et al., 2000). L'avantage principal est que des mesures *in situ* peuvent être réalisées avec ce type de sondes. Le principe de fonctionnement est simple. Des fibres optiques sont utilisées pour transmettre des ondes lumineuses vers un échantillon tandis que d'autres fibres retournent la réflexion de la lumière de l'échantillon vers un système de traitement de l'information.



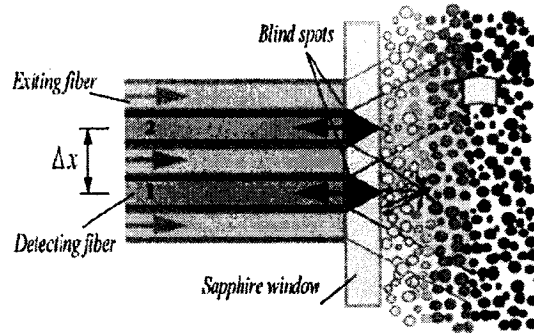


Figure 2.13. Représentation d'une fibre optique (Tayebi et al., 1999).

Malheureusement, ce type de sonde peut seulement voir lorsque le cône de lumière de la fibre émettrice rencontre celui de la fibre réceptrice (Weinekötter et Reh, 1994). Par conséquent, si des particules sont trop rapprochées de l'extrémité d'une des fibres, la sonde devient aveugle. L'ajout d'une fenêtre d'une épaisseur suffisante sur le bout de la sonde peut régler le problème. L'angle de vision d'une fibre optique est défini par l'ouverture numérique (N.A.) :

$$N.A. = n_b \sin \theta, \quad (2.15)$$

où  $n_b$  est l'index de réfraction et  $\theta$  est l'angle de réfraction.

Pour être efficace, le mélange étudié doit posséder deux substances ayant des couleurs totalement différentes. De plus, le signal est extrêmement sensible à la masse volumique de l'échantillon mesurée. En effet, plus la masse volumique de l'échantillon est grande, plus la réflectance le sera (Kaye et al., 1968). Les poudres cohésives sont

également problématiques. Elles peuvent créer une couche statique sur les fenêtres d'observation ou sur le bout des sondes, ce qui fausse les lectures à cause de la faible pénétration de la lumière dans l'échantillon (Ashton et al., 1966).

Harwood et al. (1971) ont développé une sonde extrêmement compacte qui leur a permis de suivre l'homogénéité d'un mélange dans un mélangeur planétaire Hobart, semblable à un robot culinaire, de façon continue sans avoir à arrêter le mélangeur. Weinekötter et Reh (1994), quant à eux, ont étudié l'effet de la configuration de la fibre optique (voir Figure 2.14) et des tailles granulaires sur la sensibilité et l'intensité du signal. Des diamètres de fibres de 320  $\mu\text{m}$  pour la sonde coaxiale et de 1000  $\mu\text{m}$  pour des sondes en pair ont été employées. Les tests ont été effectués avec des mélanges de poudres de différentes couleurs ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ , SiC, Irgalite) dont les tailles de particules étaient inférieures à 72  $\mu\text{m}$ . Une lumière monochromatique était utilisée comme source lumineuse. Ces auteurs sont arrivés à la conclusion que la configuration parallèle présentait la plus grande sensibilité pour des mélanges à faibles concentrations et pour la taille des particules.

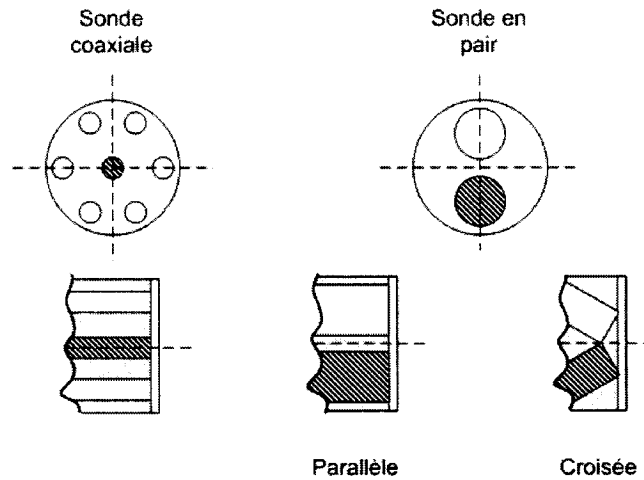


Figure 2.14. Configuration des fibres optiques testées par Weinekötter et Reh (1994).

Finalement, Gratton-Limmatainen (1995) a étudié, dans le cadre de sa maîtrise, plusieurs types de mélange binaire en utilisant des fibres optiques de 1 mm de diamètre. Les mélanges étaient obtenus à l'aide d'un mortier et d'un pilon pour améliorer l'intimité de contact entre les deux composants. Elle a proposé la relation empirique :

$$H = \alpha \ln(\beta C), \quad (2.16)$$

pour relier le signal absorbé par l'échantillon ( $H$ ) et la concentration d'un des composés ( $C$ ). La Figure 2.15 montre quelques résultats pour un mélange de dioxyde de titane ( $4\mu\text{m}$ ) et de noir de carbone ( $0,025\mu\text{m}$ ).

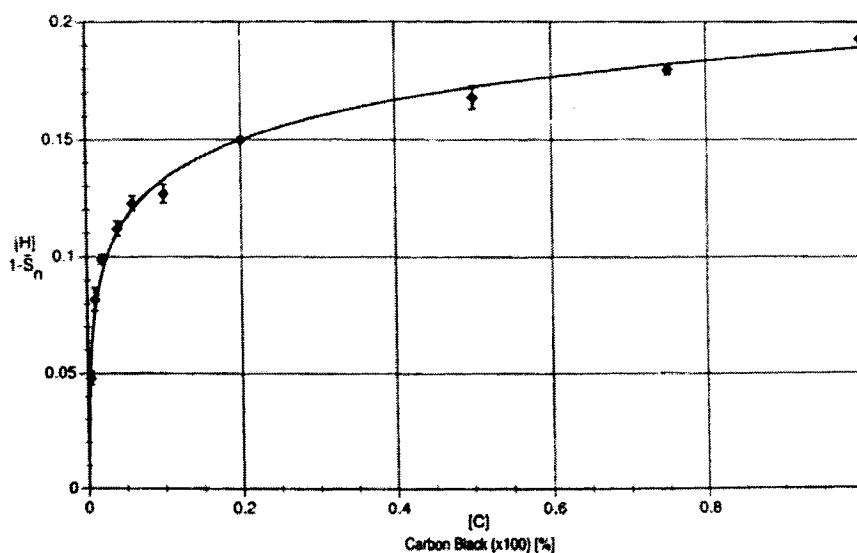


Figure 2.15. Courbe de calibration pour un mélange de dioxyde de titane et de noir de carbone avec une fibre optique (Gratton-Limmatainen, 1995).

### 2.5.2.2 La Laser Induced Fluorescence (LIF)

La technique de la lumière visible utilise une mesure globale pour évaluer l'homogénéité d'un mélange. La LIF, quant à elle, est une méthode qui tente d'estimer l'état d'homogénéité à l'aide d'un seul ingrédient traceur au sein d'un mélange. Cette technique repose sur la propriété que certains éléments actifs produisent de la fluorescence lorsqu'ils sont irradiés à des fréquences données (Lai et al., 2001). En effet, en l'an 2000, 8 des 10 composés pharmaceutiques les plus vendus au monde possédaient des propriétés fluorescentes (Lai et Cooney, 2004). Il appert que la fluorescence peut être employée pour évaluer l'homogénéité d'un élément actif puisque la plupart des excipients pharmaceutiques n'en émettent pas.

L'appareil est muni d'une source de lumière et d'un dispositif pour mesurer le degré de fluorescence de l'échantillon. Des fibres optiques peuvent être utilisées pour transmettre les ondes et recevoir la réflexion de l'échantillon de poudre. L'intervalle des longueurs d'onde se situe entre 200 et 400 nm pour la plupart des ingrédients pharmaceutiques (Lai et Cooney, 2004). Lai et Cooney (2004) considèrent que la pénétration du LIF dans un échantillon de poudre est d'environ 1 mm et que la surface de la poudre contribue principalement au signal émis.

Cette technologie a été testée dans un cas industriel ( $\approx 200$  kg de poudre) avec du Triamterène, un ingrédient pharmaceutique actif, qui a une action diurétique et antihypertensive. Plusieurs mélanges ont été effectués, où les concentrations de cet élément thérapeutique variaient entre 0,01 et 5 % (Lai et al., 2001). Une linéarité du signal a été observée pour des concentrations entre 0 et 1% avec un coefficient de régression ( $R^2$ ) de plus de 0.99. Cette technique semble donc extrêmement sensible aux faibles concentrations en Triamterène. Cette technologie présente néanmoins quelques lacunes. Elle demande que l'élément que l'on souhaite caractériser possède une fluorescence importante. De plus, l'amplitude du signal est sensible à la variation de masse volumique des échantillons.

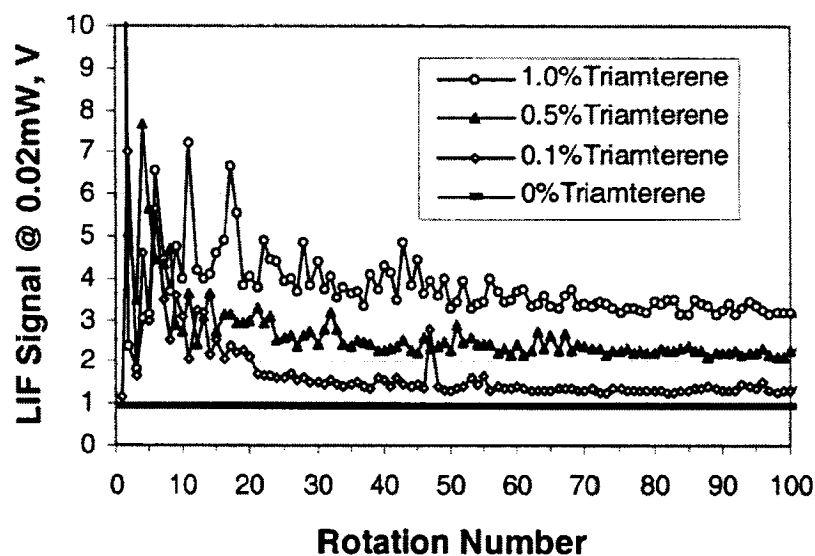


Figure 2.16. Résultats pour le LIF (Lai et al., 2001).

### 2.5.2.3 La Near-InfraRed spectroscopy (NIR)

La NIR est une technologie extrêmement en vogue dans le domaine pharmaceutique. Elle peut être utilisée de façon qualitative ou quantitative. La NIR peut être employée en mode *in situ* avec la fibre optique. La méthode se base sur le principe que chaque produit absorbe l'énergie du proche infrarouge, qui s'étend de 785-2500 nm, pour ensuite émettre son propre spectre. Celui-ci dépend de la structure chimique de la substance, principalement des liens C-H, O-H et N-H, mais aussi de ses propriétés physiques. En effet, la variation de taille des particules d'une substance n'a pas d'effet sur la forme du spectre, mais elle a une influence sur l'intensité du signal (Otsuka, 2004). En somme, le spectre NIR d'une substance peut être considéré comme une

empreinte multivariable tant pour les propriétés chimiques que physiques (Berntsson et al., 2002). Pour un mélange pharmaceutique typique.

La NIR a tout d'abord été utilisée de manière qualitative pour déterminer le temps de mélange optimal (Wargo et Drennen, 1996; Hailey et al., 1996; Ufret et Morris, 2001). Les premiers articles publiés sur ce sujet ont présenté divers algorithmes pour identifier ce temps. En effet, Sekulic et al. (1998) propose plusieurs traitements pour suivre l'évolution d'un mélange, soit : l'écart-type en bloc mouvant, les calculs de dissemblance et l'analyse du composé principal. L'écart-type en bloc mouvant mesure la sommation des écarts-types à diverses fréquences de deux spectres NIR :

$$S_i = \frac{\sqrt{\sum_{j=1}^n (A_{ij} - \bar{A}_i)^2}}{n-1}, \quad (2.17)$$

$$S = \frac{\sum_{i=1}^m S_i}{m}, \quad (2.18)$$

où  $A_{ij}$  est l'absorbance à la longueur d'onde  $i$  dans le spectre  $j$ ,  $\bar{A}_i$  est la moyenne de l'absorbance dans  $n$  spectres à la longueur d'onde  $i$ . Les calculs de dissemblance comparent le spectre d'un mélange idéal avec les spectres obtenus au cours du mélange. Blanco et al. (2002), quant à eux, proposent la moyenne carrée :

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^m (A_i^{t_1} - A_i^{t_0})^2}{m}, \quad (2.19)$$

où  $A_i^{t_1}$  est l'absorbance à la longueur d'onde  $i$  pour le temps  $t_1$ .

Plus récemment, plusieurs chercheurs se sont penchés sur la possibilité d'utiliser les spectres NIR afin de quantifier l'ensemble des composants d'un mélange. Le principal inconvénient est qu'il faut construire une base de spectres pour tous les ingrédients présents et leurs interactions. En effet, le spectre global d'un mélange n'est pas une combinaison linéaire des spectres des divers composants formant le mélange (Sekulic et al., 1998). Ceci nécessite un effort colossal pour produire la banque de spectres pouvant permettre la quantification des composants d'un échantillon (Forcinio, 2003). Voici quelques exemples.

Berntsson et al. (2002) ont utilisé la NIR à l'aide de fibres optiques pour suivre l'évolution d'un mélange binaire dans un mélangeur « Nauta Mix ». Le mélange était composé d'une poudre brute ( $d > 300 \mu\text{m}$ ) et d'une poudre fine ( $d < 200 \mu\text{m}$ ).

De son côté, Duong et al. (2003) ont employé cette technologie pour étudier l'évolution de l'homogénéité du stéarate de magnésium (1 %) dans un mélange ternaire contenant 35 % de Lactose Monohydrate et 64 % d'Avicel PH 101. Il a fait usage d'un carottier pour prélever les échantillons. Ceux-ci étaient ensuite analysés par NIR.



Trente et un échantillons ont été réalisés pour effectuer la calibration. Pour l'analyse des données, la méthode PRESS, « Prediction Residual Error - Sum of Squares » a été utilisée.

Finalement, Ren et al. (2000) ont combiné la NIR avec une technique de réseau neuronal dans le but de quantifier l'Analgini, un principe actif, dans un mélange pharmaceutique comprenant de l'amidon, de la dextrine et du stéarate de magnésium. Cinquante-quatre échantillons ont été réalisés pour cette expérience.

#### 2.5.2.4 L'Effusivité

L'effusivité est une mesure de l'habileté d'une substance à transférer la chaleur. Elle est exprimée par la relation :

$$\mathcal{E}_{thermique} = \sqrt{\rho C_p k} , \quad (2.20)$$

où  $\rho$  est la masse volumique du matériau,  $C_p$  est la capacité calorifique et  $k$ , la conductivité thermique. Mathis (1996), durant son doctorat, a développé un senseur qui mesure l'effusivité rapidement, de façon non intrusive et non destructrice. L'effusivité a depuis été employée afin d'effectuer le suivi de l'homogénéité de mélanges granulaires (Mathews et al., 2002) et du taux d'humidité de poudres (Roy et al., 2004).

Dans le cas des poudres, l'effusivité varie à la moindre variation physique et chimique de l'échantillon (par exemple, la masse volumique, la grosseur de particules,

la porosité, la composition, l'humidité). Cette technique évalue l'homogénéité d'un mélange en comparant la variation d'effusivité de plusieurs échantillons de poudre situés à plusieurs positions dans le mélangeur (Mathews et al., 2002). Elle peut être utilisée en mode at-line, in-line ou non-intrusif (insertion du capteur sur les parois du mélangeur).

L'appareil se base sur la technologie des fils chauds, qui consiste à générer une quantité de chaleur définie et à suivre l'évolution de la température au sein de l'échantillon pendant un intervalle de temps. Le capteur émet un flux de chaleur unidirectionnel de façon non intrusive. Le volume d'échantillonnage peut être fixé par l'utilisateur car il dépend de l'intensité du flux de chaleur généré par la sonde (Mathis, 1996).

Mathews et al. (2002) ont étudié l'effusivité de 8 poudres entrant dans la formulation d'une forme pharmaceutique commerciale pour suivre l'évolution d'un mélange. Les huit composants possédaient une effusivité suffisamment différente pour réaliser le suivi du mélange. Une technique at-line a été utilisée pour effectuer les mesures d'effusivité. Plus récemment, Closs et al. (2004) ont étudié l'homogénéité d'un mélange sec dans un granulateur à cisaillement élevé. Des mesures in-line ont été effectuées. Le capteur était déposé sur la surface de la poudre dans le granulateur à quatre positions. Un des inconvénients de cette méthodologie est d'éventuellement biaiser les résultats en raison de la compression variable de la poudre sous le capteur.

### 2.5.3 Autres méthodes de caractérisation

Cette section présente diverses méthodes qui ne peuvent être implantées au niveau de la production à cause de certaines limitations économiques, de temps ou simplement pour des raisons de sécurité. On parle ici des méthodes utilisant des traceurs radioactifs, d'analyse d'images ou bien de techniques ayant recours à des polymères pour solidifier le mélange.

#### 2.5.3.1 Les traceurs radioactifs

Les méthodes radioactives sont des techniques non intrusives qui demandent l'ajout d'un traceur radioactif pour suivre le déplacement de celui-ci dans le mélangeur. Le milieu devient contaminé et ne peut donc être employé en production. Plusieurs techniques sont disponibles, soit la RPT (*Radioactive Particle Tracking*) et la PEPT (*Positron Emission Particle Tracking*). La PEPT a été utilisée par Parker et al. (1997) pour étudier le mouvement de particules sphériques dans des tambours rotatifs. Bridgwater et son groupe ont publié plusieurs articles sur les performances de divers mélangeurs avec la PEPT (Laurent et Bridgwater, 2002; Bridgwater et al. 2002). Par exemple, Ils ont analysé l'impact du nombre de pales dans un mélangeur cylindrique (Laurent et Bridgwater, 2002). Yang et al. (2003) ont même comparé des résultats de simulations numériques obtenues à l'aide de la méthode des éléments discrets (DEM) avec des données provenant de la PEPT. La seconde technique, la RPT, a également été utilisée dans le cas d'un tambour rotatif. En effet, Sherritt et al. (2003) ont étudié la dispersion axiale dans ce type de mélangeur. Malheureusement, l'utilisation de ces

méthodes demande des équipements onéreux et l'application de mesures de sécurité strictes.

### **2.5.3.2 Photo et vidéo**

Quelques études se sont servies d'images provenant de vidéo caméras et d'appareils photos pour évaluer la qualité du mélange. Ces techniques utilisent habituellement des logiciels qui estiment les concentrations des poudres en mesurant l'échelle de gris (Realpe et Velazquez, 2003). Brone et al. (1997) ont utilisé cette technique pour photographier plusieurs strates d'un mélange. Ces strates pouvaient être photographiées en aspirant les couches supérieures à l'aide d'un aspirateur.

### **2.5.3.3 Méthodes de solidification des mélanges**

Cette méthode consiste à ajouter un polymère gélifiant après avoir réalisé le mélange pour solidifier les poudres. Le mélange solidifié peut être ensuite découpé en tranche pour effectuer une analyse. Shinnar et Naor (Poux et al., 1991) ont été les premiers à utiliser cette méthode en 1961. Cette technique a été reprise, plus récemment, par Brone et al. (1998) pour évaluer l'homogénéité de deux mélanges contenant respectivement des particules de 66  $\mu\text{m}$  et des particules entre 40 et 800  $\mu\text{m}$  dans un mélangeur en V (Brone et al., 1997). Wightman et al. (1996) ont combiné cette technique avec l'analyse d'images selon l'intensité en gris pour estimer l'homogénéité. Il est à noter que cette technique demande énormément de temps. En effet, le temps de solidification peut prendre jusqu'à 14 jours (Brone et al., 1997).

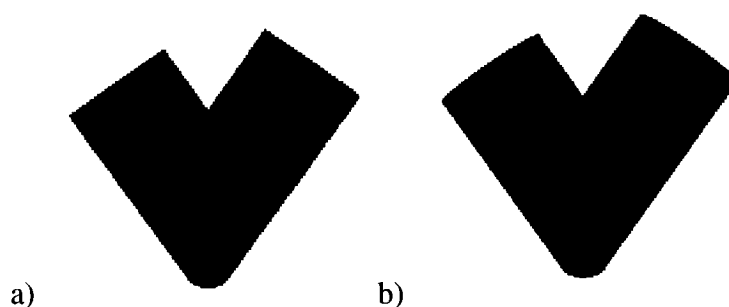
#### **2.5.3.4 L'imagerie par résonance magnétique (RMN)**

Cette technique non-intrusive consiste à émettre des fréquences radio et un champ magnétique pour faire interagir les spins des noyaux atomiques. Malheureusement, les poudres doivent être sensibles à ce type de sollicitations. Sommier (2000) et Porion et al. (2004) se sont intéressés à cette technique pour évaluer l'homogénéité d'un mélange dans un mélangeur Turbula (Porion et al., 2004). Pour qu'une partie des granules soit sensible à la RMN, ils ont enduit quelques billes de sucre avec de l'huile de silicone.

#### **2.5.3.5 Les simulations numériques**

Au cours des dernières années, un nouveau champ de recherche s'est fait une niche dans le domaine granulaire. En effet, la simulation numérique des écoulements granulaires en utilisant une approche déterministe appelée méthode des éléments discrets (DEM) est apparue. Cundall et Strack (1979) ont été les premiers à jeter les bases de la DEM, qui s'appuie sur la mécanique newtonienne. Plusieurs chercheurs se sont intéressés à la DEM pour modéliser les écoulements granulaires dans différents mélangeurs. À titre d'exemple, Kanebo et al. (2000) ont simulé l'écoulement de 100 000 particules de 8 mm dans un mélangeur à ruban. Moakher et al. (2000) ont réalisé plusieurs simulations de systèmes particuliers bidisperses avec divers mélangeurs. Sudah (2001), quant à lui, a tenté de comparer une simulation DEM d'un mélangeur Tote avec des résultats expérimentaux sans grand succès. Une bonne revue de littérature sur la DEM a été faite par Bertrand et al. (2005). Ces auteurs présentent

également les résultats de plusieurs simulations numériques semblables à celle de la Figure 2.17. Cette dernière a été obtenue dans le cadre de ce projet de maîtrise, à l'aide d'un logiciel de simulation développé par le groupe de recherche des professeurs F. Bertrand et J. Chaouki.



*Figure 2.17. Simulation DEM de 20480 particules dans un mélangeur en V non symétrique; a) temps = 0 s b) temps = 60 s.*

## **2.6 Objectifs spécifiques**

L'objectif de ce projet de recherche est d'obtenir une meilleure compréhension des capacités et des limites de l'effusivité comme indicateur de la qualité des mélanges de poudre. Ce choix s'explique par le fait que l'entreprise parraineuse, ratiopharm opérations (Mirabel, QC), s'est procurée cette technologie afin d'évaluer l'homogénéité de leurs mélanges pharmaceutiques. De plus, dans la littérature, peu d'articles se sont intéressés à ce sujet. Ainsi, cette méthode est intéressante *a priori* pour les mélanges granulaires. Le Tableau 2.5 donne les valeurs de l'effusivité ( $\sqrt{\rho C_p k}$ ) de plusieurs poudres pharmaceutiques, mesurées à l'aide d'un BT-01™ (Mathis Instruments), et les valeurs correspondantes de masse volumique et de capacité calorifique.

Malheureusement, des données sur la conductivité des poudres pharmaceutiques n'ont pu être trouvées dans la littérature.

*Tableau 2.5. Propriétés thermiques de plusieurs poudres pharmaceutiques.*

Excipient	$\rho_{particule}$ (kg/m <sup>3</sup> )	$C_{p_{particule}}$ (J/kgK)	Effusivité mesurée (Ws <sup>1/2</sup> /mK <sup>2</sup> )
Acétaminophène	1 293,8	1 653	280
Avicel PH102	1 567,2	1 345	246
Emcompress	2 308,3	950	--
Lactose	1 542,3	1 004	334
Starch 1500	1 500,2	1 669	--
Référence :	(DeCrosta et al., 2000)	(DeCrosta et al., 2000)	--

Dans ce mémoire, nous nous proposons plus spécifiquement de :

1. Élaborer une méthode d'échantillonnage hors ligne basée sur l'effusivité afin d'améliorer la reproductibilité des résultats;
2. Étudier l'homogénéité de plusieurs mélanges de poudre pharmaceutiques, dont un mélange comprenant de l'acétaminophène, du Lactose Spray-Dried et du stéarate de magnésium;
3. Étudier l'influence de la masse volumique des poudres sur l'effusivité.

De plus, des mesures expérimentales de caractérisation tels la spectroscopie UV et des tests de masse volumique ont également été réalisés afin de valider les résultats obtenus avec l'effusivité. Les retombées escomptées permettront de mieux utiliser l'effusivité comme outil pour évaluer l'homogénéité des mélanges afin d'améliorer

notre compréhension des phénomènes de mélange dans les milieux granulaires et éventuellement améliorer les opérations de mélange.



## **Chapitre 3 Approche méthodologique : présentation de la sonde d'effusivité**

La sonde utilisée dans le cadre de cette maîtrise pour mesurer l'effusivité des poudres a été conçue par Mathis (1996) pendant son doctorat, puis commercialisée depuis par la société Mathis Instruments. Cet appareil a été mis au point pour mesurer les propriétés thermiques des polymères anisotropes. L'anisotropie est la qualité d'un milieu dont certaines propriétés physiques varient suivant la direction selon laquelle on les évalue.



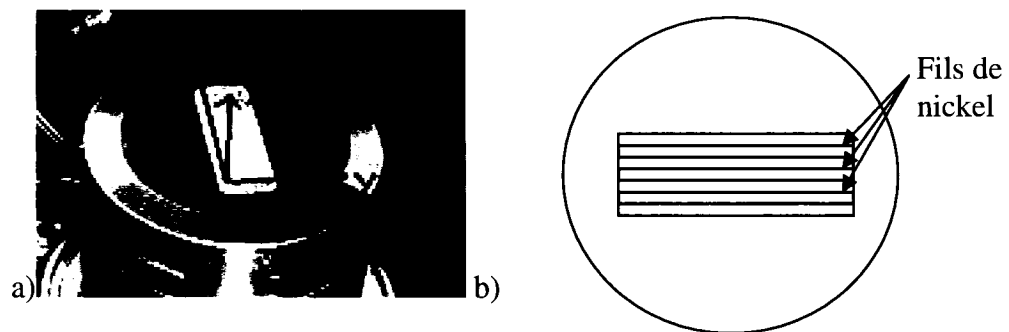
*Figure 3.1. Le BT-01 de Mathis Instruments.*

### **3.1 Le fonctionnement de l'appareil**

Le BT-01 de Mathis Instruments se base sur la technologie des fils chauds, qui consiste à générer une quantité de chaleur définie et à suivre l'évolution de la température au sein de l'échantillon dans le temps. La variation de température à

l'intérieur de l'échantillon se situe entre 1 et 3°C pour la plupart des poudres pharmaceutiques. Le capteur est conçu pour émettre un flux de chaleur unidirectionnel de façon non intrusive. Il permet donc de mesurer les propriétés thermiques des substances isotropes et anisotropes.

Le capteur est muni de trois fils de nickel qui émettent chacun un flux de chaleur. Les deux fils aux extrémités génèrent beaucoup plus de chaleur que celui du milieu. Ceci crée un couloir thermique qui permet au fil central de produire un flux de chaleur unidirectionnel, qui est perpendiculaire aux fils, c'est-à-dire selon l'axe des x. En somme, les fils aux extrémités jouent le rôle d'isolant pour éviter une propagation de la chaleur selon l'axe des y. Les fils sont longs afin de diminuer les effets d'extrémités. Ainsi, il n'y a pas de flux de chaleur selon l'axe des z.



*Figure 3.2.(a) Système de coordonnées pour la simulation et (b) l'emplacement des fils de nickel.*

Dans le cadre de ce travail, une simulation numérique a été réalisée pour illustrer le principe du flux de chaleur unidirectionnel généré par le fil de nickel central.

Une méthode de différences finies avec un schéma implicite d'Euler a été utilisée pour résoudre l'équation (3.1) de transfert de chaleur en régime transitoire. La dérivée seconde en  $z$  a été négligée en raison de l'absence de flux de chaleur de cette direction. L'effet des extrémités est négligeable puisque les fils sont extrêmement longs. On obtient alors un problème en deux dimensions.

$$k_x \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + k_y \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + S = \rho C_p \frac{\partial T}{\partial t}, \quad (3.1)$$

où  $\rho$  est la masse volumique du matériau,  $C_p$  est la capacité calorifique,  $k_i$  est la conductivité thermique,  $T$  est la température,  $S$  est le terme source et  $t$ , le temps. Les conditions frontières sont :

$$\begin{aligned} & t = 0, T = 298K; \\ & \left\{ \begin{array}{l} y = 0, T = 298K; \\ y = y_{\max}, T = 298K; \\ t > 0, \left\{ \begin{array}{l} x = 0, \frac{dT}{dx} = 0, \text{ sans source;} \\ x = 0, -kA \frac{dT}{dx} = S, \text{ avec source;} \\ x = x_{\max}, T = 298K. \end{array} \right. \end{array} \right. \quad (3.2) \end{aligned}$$

On peut voir que le flux de chaleur généré par le fil du milieu est effectivement unidirectionnel en raison de la présence du couloir thermique créé par les deux rubans de nickel situés aux extrémités du senseur (Figure 3.3 et Figure 3.4).

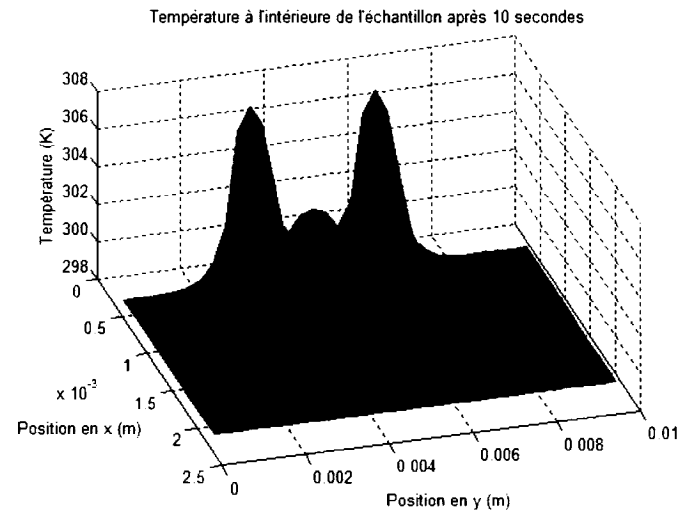


Figure 3.3. Résultats de la simulation transitoire par différences finies après 10 secondes; Profil de température.

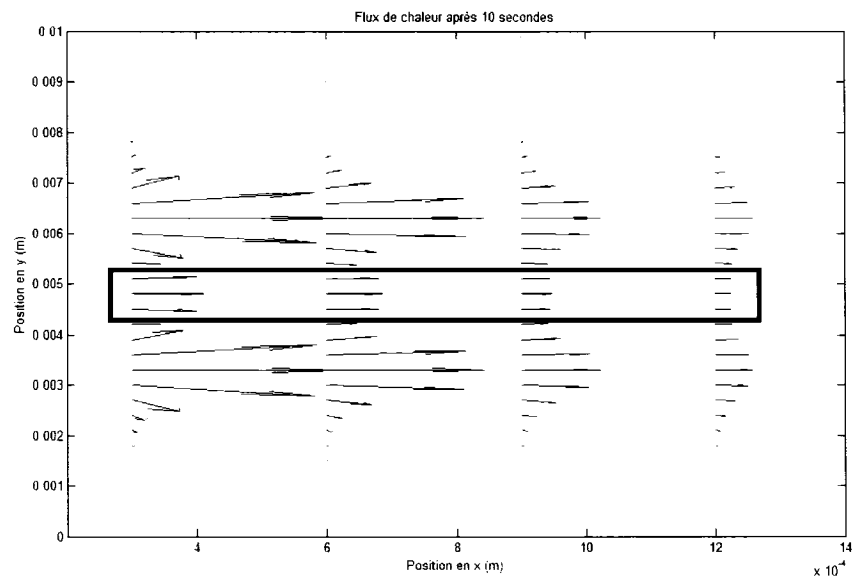


Figure 3.4 Résultats de la simulation transitoire par différences finies après 10 secondes; Flux de chaleur.

Il est possible de résoudre analytiquement l'équation de transfert de la chaleur (3.3) en supposant que le flux de chaleur est unidirectionnel et en négligeant donc le terme en  $y$ .

$$k_x \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + S = \rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} . \quad (3.3)$$

La résolution de cette équation a conduit Carslaw et Jaeger (1959) à développer l'expression (3.4), qui permet de relier la variation de température du ruban central et l'effusivité de l'échantillon, connaissant le flux de chaleur généré et sa durée :

$$\Delta T_{HW} = 2C_1 Q \frac{\sqrt{t}}{\sqrt{\rho C_p k}_{\text{Echantillon}} + \sqrt{\rho C_p k}_{\text{Isolant}}} , \quad (3.4)$$

où  $\Delta T_{HW}$  est la température du ruban central,  $\rho$  est la masse volumique du matériau,  $C_p$  est la capacité calorifique,  $k_x$  est la conductivité thermique,  $Q$  est le flux de chaleur,  $t$  est le temps et  $C_1$ , une constante.

Ainsi, grâce à la configuration particulière du senseur qui génère un flux de chaleur unidirectionnel, l'effusivité d'une substance peut-être mesuré. L'utilisation de la solution analytique (3.4) permet de déterminer la valeur de  $C_1$  à partir des valeurs d'effusivité de différents matériaux (Mathis, 1996). Des matériaux de référence, dont l'effusivité est connu, sont ainsi utilisés pour obtenir la calibration. Il devient alors possible de mesurer l'effusivité pour des matériaux dont l'effusivité est inconnu.

### **3.2 Évaluation de l'appareil**

Comme tout appareil de mesure, le BT-01 possède des spécifications en ce qui a trait à la taille et le temps d'échantillonnage ainsi que le degré d'exactitude et la précision de la sonde. Ces caractéristiques sont abordées dans cette section. De plus, sachant que les lectures sont grandement influencées par la porosité de l'échantillon, le développement d'une méthodologie de mesure qui diminue cette variabilité est également abordé.

#### **3.2.1 La taille d'échantillonnage**

La taille d'échantillonnage est un paramètre important comme il a été discuté dans la section 2.3.2. Celle-ci dépend des propriétés thermiques de la poudre testée. La compagnie Mathis Instruments estime que cette taille devrait varier entre 100 mg et 200 mg. Un rapport a été émis par Mathis Instruments pour évaluer la masse d'échantillonnage (Mathis Instruments Ltd. 2001a). La Figure 3.5 montre l'influence de la durée de l'échantillonnage sur la taille de l'échantillon pour deux types de poudre, soit le lactose et du sucre granulé. Il est valable pour un senseur possédant une dimension de 50 mm  $\times$  5 mm.

Pour cette étude, le senseur avait une dimension de 25 mm  $\times$  5 mm, soit la moitié de la taille du senseur utilisé pour la Figure 3.5. Si on suppose un temps d'échantillonnage de 10 secondes, on évalue d'après cette figure que le volume d'échantillonnage est de 700 mm<sup>3</sup> pour un senseur de 50 mm  $\times$  5 mm. Le volume réel

est donc de  $350 \text{ mm}^3$  pour un capteur de  $25 \times 5 \text{ mm}$ . Si on suppose une masse volumique apparente de poudre de  $0,60 \text{ g/cm}^3$  (valeur proche de celle du Lactose SD), on obtient une masse d'échantillonnage de 210 mg. Cette valeur est donc conforme avec l'intervalle prévu par Mathis Instruments.

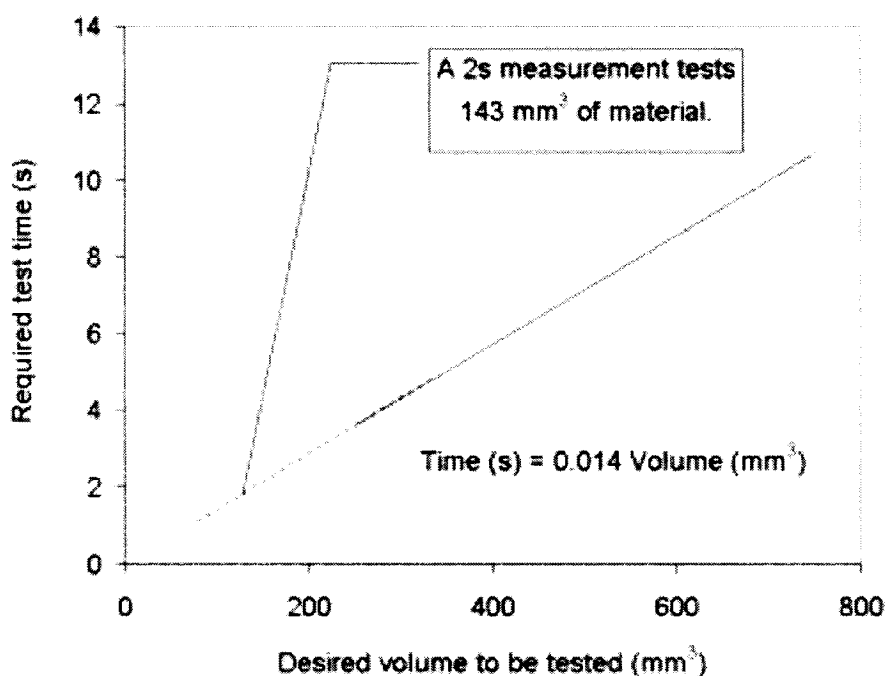


Figure 3.5. Évaluation du temps d'échantillonnage pour un volume désiré (Mathis Instruments Ltd. 2001a).

### 3.2.2 L'exactitude de la sonde

Plusieurs facteurs peuvent compromettre l'exactitude de la sonde. Un changement de la température ambiante influence les lectures d'effusivité. La sonde peut donc prédire une effusivité d'un matériau basée sur une calibration à une

température de 20°C alors qu'en réalité l'échantillon à mesurer est à 25°C. Mathis Instruments estime que l'exactitude de la sonde est de  $\pm 5 \%$  pour des conditions similaires (Mathis Instruments Ltd. 2001b). Cette estimation se base sur des matériaux de référence non poreux où la conductivité thermique, la masse volumique et la capacité thermique sont déjà connues.

### **3.2.3 La précision de la sonde**

Le BT-01 utilisé en mode hors ligne comporte plusieurs sources de variabilité. Mathis Instruments estime la précision de l'appareil à  $\pm 2 \%$  (Mathis Instruments Ltd. 2001b). Or cette estimation est basée sur des substances solides qui possèdent des masses volumiques constantes. Par contre, dans le cas des poudres, les lectures sont grandement influencées par la porosité de l'échantillon. En effet, la moindre variation de compaction de l'échantillon prélevé entraîne un changement de porosité qui se répercute immédiatement sur la mesure d'effusivité. Il est donc primordial de développer une méthodologie de mesure qui diminue cette variabilité. De plus, le temps de repos du capteur entre chaque lecture semble affecter les mesures d'effusivité.

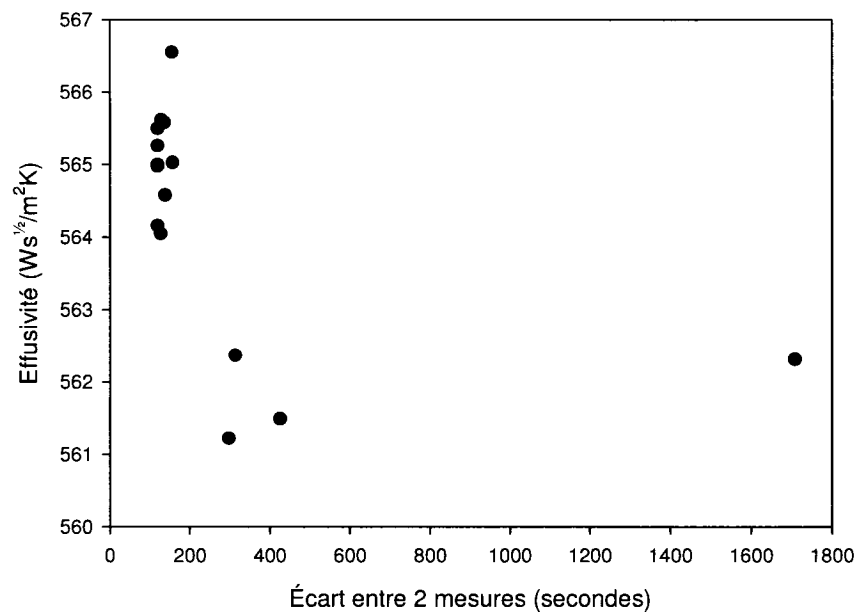
#### **3.2.3.1 Impact du temps de repos**

Nous avons observé lors de nos premiers essais que les mesures d'effusivité du BT-01 varient en fonction du temps de refroidissement de l'appareil. Initialement, Mathis Instruments a élaboré un protocole qui assure un temps minimum de repos d'environ 2 minutes entre deux mesures consécutives d'effusivité. Ceci permet au



capteur et à l'échantillon de revenir à leur température d'origine. Par contre, il peut s'écouler un temps plus important entre deux lectures selon les besoins de l'utilisateur. Malheureusement, ce temps de repos ne semble pas suffisant et la valeur d'effusivité d'un échantillon est affectée par ce délai variable.

Une expérience a donc été réalisée avec le Lexan pour illustrer la problématique du temps de repos. La variabilité causée par la porosité n'est pas présente, puisque le Lexan est un plastique peu compressible qui est sous la forme d'une plaque. Plusieurs lectures d'effusivité ont été réalisées à divers intervalles de temps en laissant toujours le capteur à la même position sur le Lexan. Les résultats sont présentés Figure 3.6.

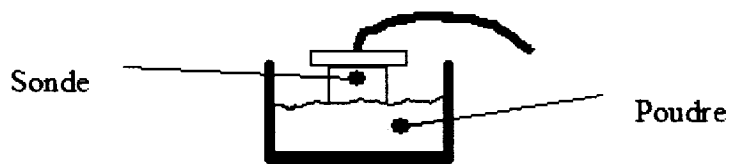


Le Figure 3.6 illustre deux tendances pour les valeurs d'effusivité du Lexan, soit une à 565 et l'autre à 562  $\text{W s}^{1/2} / \text{m}^2 \text{K}$ . Celles-ci dépendent du temps écoulé entre deux mesures successives. La raison probable est que le temps de refroidissement assuré par le protocole (120 secondes) est insuffisant. Ainsi, une perturbation thermique serait toujours présente après le temps minimal de refroidissement alloué par l'appareil. Dans le cadre de cette étude, cette incertitude a été limitée en prenant trois mesures d'effusivité consécutives, et en gardant la troisième lecture si elle est semblable à la seconde.

### **3.2.3.2 Méthodes d'échantillonnage**

La seconde source de variabilité est due à la manipulation de l'échantillon lors de la lecture hors ligne. Ces manipulations peuvent entraîner une compression variable de l'échantillon et ainsi affecter la reproductibilité des mesures d'effusivité. Afin de diminuer la variabilité des mesures, quatre méthodes de mesure ont été évaluées.

Méthode #1 : La première méthode consiste à déposer la sonde directement sur le lit de poudre. C'est la méthode proposée par Mathis Instruments. Elle est également la plus simple. Malheureusement, elle comporte une lacune en raison de la manipulation du capteur qui peut entraîner une compression variable de la poudre et donc une variation importante de l'effusivité. De plus, un mauvais contact entre la poudre et le capteur peut se produire, ce qui fait que le capteur mesure alors en partie l'effusivité de l'air.



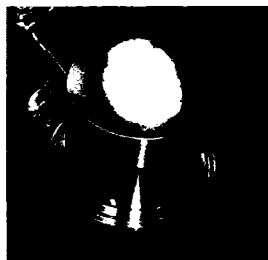
*Figure 3.7. Méthode de mesure de l'effusivité #1.*

Méthode #2 : La deuxième méthode consiste à renverser la sonde et appliquer plusieurs centimètres de poudre au-dessus du capteur. Elle a été testée en supposant que l'écoulement gravitaire de la poudre sur le capteur les perturbations de la porosité causées par la manipulation de l'échantillon. De plus, cette technique permet un bon contact avec le capteur. Malheureusement, cette méthode nécessite une grande quantité de matière.



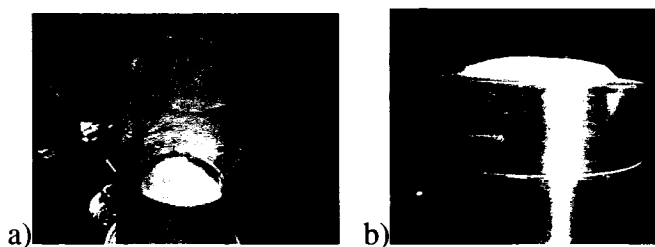
*Figure 3.8. Méthode de mesure de l'effusivité #2.*

Méthode #3 : La troisième méthode consiste à renverser la sonde et appliquer de la poudre uniquement sur le capteur. Similaire à la méthode #2, elle ne nécessite par contre que 3 à 6 g de poudre.



*Figure 3.9. Méthode de mesure de l'effusivité #3.*

Méthode #4 : La dernière méthode consiste à renverser la sonde et appliquer de la poudre uniquement pour couvrir le senseur. Un poids d'environ 150g est ensuite posé sur la poudre pour la comprimer. Cette méthode assure un contact intime entre la poudre et le capteur, et ce même en ayant un échantillon de faible masse (3 à 6 g). De plus, cette compression permet de s'approcher de la masse volumique «après tassement».



*Figure 3.10. Méthode de mesure de l'effusivité #4. (a) Compression à l'aide d'un bécher; (b) Résultat final.*

Pour évaluer la performance de ces quatre méthodes de mesure, une caractérisation de quelques poudres pharmaceutiques et du Lexan a été réalisée. Les

résultats d'effusivité présentés dans le Tableau 3.1 proviennent d'une série de 10 mesures pour chaque cas. Certains tests ont été répliqués.

*Tableau 3.1. Influence de la méthode de mesure sur l'effusivité ( $Ws^{1/2}/m^2K$ ).*

Produit		Méthode #1		Méthode #2	Méthode #3		Méthode #4
		#1	#2	#1	#1	#2	#1
Lexan	Moyenne	550.88	--	--	--	--	--
	RSD (%)	1.8	--	--	--	--	--
Avicel PH 102	Moyenne	245.86	--	233.82	224.56	219.51	239.61
	RSD (%)	1.2	--	1.3	1.3	2.0	0.8
Lactose Foremost	Moyenne	297.53	--	245.94	237.75	233.73	305.56
	RSD (%)	4.0	--	1.9	3.9	2.2	0.8
Lactose S-D	Moyenne	334.31	328.41	297.30	292.31	--	334.74
	RSD (%)	1.7	1.8	1.6	3.8	--	0.8
Corn Starch	Moyenne	314.65	314.40	266.64	265.42	--	321.90
	RSD (%)	1.9	2.0	3.0	3.6	--	1.0

On remarque tout d'abord que les quatre techniques ne donnent pas des valeurs d'effusivité et des écart-types relatifs (RSD) identiques pour une même substance. La porosité d'un échantillon varie grandement en fonction de la méthode employée, ce qui crée une variation de l'effusivité. On peut conclure d'après les résultats de ce tableau

que la méthode 4 donne les résultats présentant le plus faible écart-type relatif. La compression de l'échantillon par une masse (bécher) permet d'obtenir des échantillons ayant des porosités similaires à chaque mesure. Cette façon de faire permet de réduire la variabilité due au changement de porosité. C'est cette technique qui a été retenue et utilisée pour toutes les expériences réalisées dans le cadre de ce travail.

## **Chapitre 4 Une investigation expérimentale de l'effusivité comme indicateur de l'homogénéité d'un mélange de poudre**

### ***4.1 Présentation de l'article***

On connaît l'importance du mélange granulaire comme opération unitaire. En effet, celle-ci est présente dans plusieurs facettes de notre quotidien. Malheureusement, plusieurs industries (pharmaceutiques, cosmétique, minière, alimentaire) sont confrontées à d'importants problèmes d'uniformité des mélanges, en raison des faibles connaissances dans le domaine granulaire. Une partie du problème provient de la difficulté à obtenir de l'information sur le degré d'uniformité des mélanges granulaires. En effet, les techniques d'analyse présentement utilisées sont longues, fastidieuses et coûteuses. La fabrication de produits de qualité est donc souvent difficile en raison de ce manque d'information.

Pour combler ce vide, plusieurs technologies (LIF, NIR, lumière visible, effusivité) ont été proposées récemment pour évaluer la qualité d'un mélange granulaire en ligne. Celles-ci ont été traitées dans la revue de littérature dans la section 2.5.2. Ce chapitre s'intéresse à l'une de ces technologies, soit l'effusivité. Il est constitué d'un article dont l'objet est d'explorer la sensibilité, l'exactitude et les limitations de l'effusivité pour évaluer l'homogénéité des mélanges de poudres

pharmaceutiques. Pour atteindre ce but, deux séries d'expériences ont été réalisées sur l'appareil BT-01 de Mathis Instruments :

1. Des expériences pour évaluer l'effusivité comme outil pour caractériser le degré d'homogénéité d'un mélange. Celle-ci a été effectuée avec un mélangeur en V non symétrique de 4 quarts (3.8 l) dans le cas d'un système particulaire comprenant 50 % m/m de Lactose Spray-Dried et 50 % m/m d'Acétaminophène DC 90 %. Trois échantillons ont été prélevés dans le mélangeur à divers intervalles de temps. L'effusivité de ces échantillons a été mesurée selon la méthode #4 présentée dans la section 3.2.3.2. Les échantillons ont ensuite été conservés pour des analyses comparatives basées sur la spectroscopie UV et la masse volumique après tassement. Des résultats complémentaires pour d'autres mélanges de Lactose Spray-Dried et d'acétaminophène à diverses concentrations (10% et 25%) sont également présentés et analysés dans l'article.
2. Des expériences pour évaluer l'impact de la porosité sur la variabilité des mesures d'effusivité. Des mesures de masse volumique et d'effusivité ont été réalisées simultanément pour un même échantillon afin de quantifier l'impact de la porosité sur les mesures d'effusivité. Ces expériences ont été effectuées avec plusieurs excipients utilisés dans les procédés pharmaceutiques.



## ***4.2 An Experimental Investigation of Effusivity as an Indicator of Powder Blend Uniformity.***

G. Léonard<sup>a</sup>, F. Bertrand<sup>a</sup>, J. Chaouki<sup>a</sup> and P. Gosselin<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Department of Chemical Engineering, Ecole Polytechnique de Montréal, P.O. Box  
6079, Stn. CV, Montreal, QC, CANADA, H3C 3A7*

<sup>b</sup>*Research and Development center, ratiopharm operations, 17800 Lapointe St.,  
Mirabel, QC, CANADA, J7J 1P3*

***Keywords:*** Effusivity; Powder mixing; Homogeneity; Sampling; Porosity

***Submitted :*** Powder Technology (june 2005)

#### **4.2.1 Abstract**

Effusivity has recently been proposed as a process analytical technology (PAT) for monitoring the uniformity of powder blends resulting from pharmaceutical mixing processes. The objective of this work is to gain insight into the accuracy, sensitivity and limitations of effusivity as an indicator of blend uniformity. Two series of experiments were carried out. Monitoring experiments were used to determine and compare the optimal blending times of a pharmaceutical mixture obtained by three different methods: effusivity, density and UV spectroscopy. A second series of experiments was conducted to quantify the influence of density on effusivity measurements. The results from these experiments reveal that the accuracy of effusivity in determining optimum blending times depends on the blend physical characteristics and is significantly influenced by density.

#### **4.2.2 Introduction**

In the last decade, the pharmaceutical industry has realized the importance of research on powder behavior, especially when dealing with dry mixing operations. This industry is particularly interested in powder blend content uniformity since 80% of marketed products are solid dosage forms such as tablets and capsules. The homogeneity of a powder blend is essential to guarantee the appropriate dosage of the active ingredient in every dosage unit. Moreover, uniformity is necessary to obtain good powder flow and produce a tablet having a reproducible dissolution profile,

uniform taste and colour. Therefore, powder mixing is a critical step in the manufacturing of pharmaceutical solid forms.

A lack of knowledge concerning granular mechanisms incites some companies to adopt conservative formulations that may reduce the efficiency and therapeutic range of new drugs (Muzzio et al., 2002). Furthermore, new chemical entities are generally more targeted and potent so that the concentration of such drugs in the dosage form is generally very low. In certain cases, active concentrations can be lower than 1 wt%. This phenomenon increases the difficulty of achieving good blend uniformity, and increases the need to develop accurate and efficient technologies for characterizing blend homogeneity and determining optimal blending time.

One of the main problems faced by the pharmaceutical industry is the difficulty of characterizing a mixture. The manufacture of quality products is difficult when the information on content uniformity is partial, erroneous, or simply unknown due to inadequate instruments, inappropriate in-process testing or lack of time. Presently, the pharmaceutical industry relies on the extraction of powder samples from the blend with thief probes to assess blend uniformity. This sampling technique is known to produce perturbations, which may corrupt the results (Berman et Planchard, 1995; Muzzio et al. 1997; Venables et Wells, 2002; Muzzio et al., 2003). The samples are then analyzed outside the manufacturing area by spectroscopy or other analytical methods, all of which are labour intensive and time consuming.

In 1993, the Barr Laboratories trial (US VS Barr Laboratories, 2003) generated a debate between pharmaceutical companies and the FDA on blend uniformity analysis (BUA), which led to the publication of several papers (Berman et Planchard, 1995; Cartensen et Mandar, 1996; Berman, 2001). As a result, the FDA has been pressuring the entire industry to adopt novel technologies for the characterization of pharmaceutical blends. In particular, the FDA recently published guidelines to lay a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance using PAT (Process Analytical Technology) (U.S Department of Health and Human Service et Food and Drug Administration 2003a). The role of these PAT is to increase the efficiency of blending processes in order to improve product quality and reduce the number of rejected lots.

Several technologies are now proposed to perform in-line monitoring of content uniformity. These technologies were developed to determine the optimal blending time or evaluate the degree of uniformity in a blend. LIF (Light Induced Fluorescence), NIR (Near-Infrared Reflectance spectroscopy), polychromatic light and effusivity are technologies that are currently available. Light Induced Fluorescence measures the ability of a substance to produce fluorescence when irradiated to a given frequency. Fluorescence can therefore be used to evaluate the homogeneity of an active ingredient that emits fluorescence since most pharmaceutical excipients (non active ingredients) do not possess this property. Near-infrared reflectance spectroscopy measures the near infrared spectrum of an irradiated substance at frequencies between 785-2500 nm. The

spectrum of a given powder depends on the chemical structure of its content, principally the C-H, O-H and N-H links, but also on its physical properties (Otsuka, 2004). Qualitative and quantitative analyses can be performed to determine the content uniformity, but, in practice, quantification approaches are time consuming due to the generation of the calibration curve by chemometrics. Polychromatic light measures the quantity of visible light that is reflected by the powder surface. When dealing with two powders of different colours, the quantity of reflected light can be used to track the concentration of the “dark” and “light” components. Finally, effusivity is defined as  $\sqrt{k\rho C_p}$  and thus depends on the thermal conductivity ( $k$ ), density ( $\rho$ ) and heat capacity ( $C_p$ ) of a substance or mixture. This macroscopic quantity was used recently to assess the degree of homogeneity of powder mixtures by comparing how the effusivity measurements vary in different locations in a V-blender (Mathews et al., 2002).

Several papers have been published on these process analytical technologies and their use, some of which are presented in Table 4.1. As regards effusivity, Mathis (Mathis, 1996) developed a few years ago a sensor that was first used to measure the effusivity of anisotropic polymeric materials and determine their thermal conductivity in a non-intrusive and non-destructive way. This simple, fast and easy to use technology has then been employed to monitor the homogeneity of powder mixtures in a V-blender (Mathews et al., 2002), as mentioned above, and in a high-shear granulator (Closs et al. 2004). It was also used recently to assess the water content of granulations in fluid-bed drying processes (Roy et al., 2004). It makes no doubt from these

investigations that effusivity appears to be an interesting tool for characterizing the efficiency of blending operations. However, an in-depth analysis of its performance is still lacking.

*Table 4.1. Overview of PAT technologies for monitoring blending processes.*

Technology	Source	Active ingredient	Inert	Comments
LIF	(Lai et al., 2001)	Triamterene	Anhydrous Lactose	20-ml glass microblender, Quantitative approach
	(Lai et Cooney, 2004)	RPR118749	Lactose monohydrate or Microcrystalline cellulose	Quantitative approach
		Triamterene	Carbosil and Lactose	
NIR	(Hailey et al., 1996)	Active	Lactose and Maize starch	Y-cone blender, Qualitative approach
	(Wargo et Drennen, 1996)	Hydrochlorothiazide	Lactose, Crosscarmellose, Sodium, Mg Stearate	V-blender, Use of a sampling thief probe, Qualitative approach
	(Cho et al., 1997)	None	Lactose, Sodium Benzoate, Microcrystalline cellulose	Evaluation of the effective mass sample
	(Sekulic et al., 1998)	Active	Avicel, DCP, Explotab	Miniature Flobin blender, Evaluation of qualitative tools
	(Patel et al., 2000)	SMZ, form I and II	Sodium Chloride, Lactose, Microcrystalline cellulose	Quantitative analysis of polymorph in powder mixtures
	(Ren et al., 2000)	Analginum	Starch, Dextrin and Mg Stearate	Sample, Quantitative approach using an artificial neural network
	(Ufret et Morris, 2001)	None	Anhydrous Lactose, Dibasic Calcium Phosphate and Cab-O-Sil®	Bin blender, In-situ using glass window on blender, Development of a additive volume mixing model
	(El-Hagrasy et al., 2001)	Salicylic acid	Fast-Flo Lactose	V-blender, In-situ using glass window on blender, Comparison with Ultraviolet Spectroscopy
	(Berntsson et al., 2002)	None	Fine and coarse powders	Nauta mixer, In-line Quantitative approach
	(Blanco et al., 2002)	Otilonium bromide	Starch, Carboxymethyl starch and Microcrystalline cellulose	Quantitative approach of mean square of differences between two consecutive spectra

	(Duong et al., 2003)	None	Avicel PH101, Lactose and Mg Stearate	Bohle Bin-Blender, Use of a sampling core, Quantitative approach
Light	(Gray, 1957)	None	Pale and dark substances	First one to use the technique
	(Ashton et al., 1966)	None	White and red sands	Insertion in powder bed, sample size analysis
	(Harwood et al., 1971-1972)	None	Witherites and Pyrites	
	(Weinekötter et Reh, 1994)	None	Red dye and a white base powder	Hobart mixer
		None	Irgalite and Al(OH) <sub>3</sub>	Evaluation of probe design
	(Gratton-Limmatainen, 1995)	None	SiC and Al(OH) <sub>3</sub>	
		None	Flour and cocoa, and several other mix	Mortar and pillar
Effusivity	(Mathews et al., 2002)	None	8 unknown powders	V-blender, Use of a sampling thief probe
	(Closs et al., 2004)	None	Avicel PH101 and Ac-Di-Sol SD11	High shear granulator, Insertion of probe in powder blend

The objective of this work is to gain insight into the accuracy, sensitivity and limitations of effusivity as an indicator of blend uniformity. First, the concept of effusivity will be presented as well as the technology based upon it and used in this work. Next, results from two series of experiments will be reported and analysed:

1. Results from monitoring experiments to determine and compare the optimal blending time of pharmaceutical mixtures using off-line effusivity, density and UV spectroscopy measurements;
2. Density measurements to quantify the influence of density on effusivity for various pure excipients and powder blends.

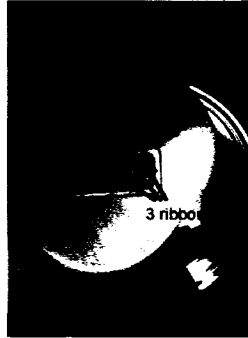
Finally, some concluding remarks concerning the potential of effusivity to be used as a tool for assessing blend uniformity will be provided at the light of the experimental results obtained in this work.

#### **4.2.3 Effusivity Based Process Analytical Technology**

Defined as  $\sqrt{k\rho C_p}$ , effusivity is a macroscopic quantity used to characterize blending operations by assessing the ability of powders to transfer heat. Heat transfer in a sample depends on the composition of the powder, the size and shape of its particles, its porosity as well as the nature of the continuous phase surrounding these particles (e.g. air or water). Effusivity measurements are therefore sensitive to chemical and physical changes in a powder sample.

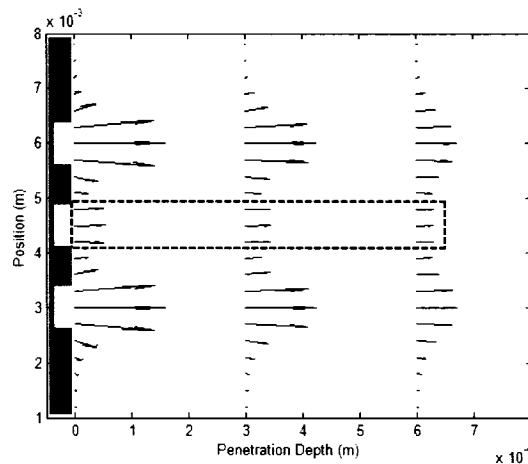
In this work, powder effusivity was measured using a BT-01™ unit from Mathis Instruments (Fredericton, NB, Canada), as displayed in Figure 4.1. This apparatus is based on the hot wire technology, and is capable of tracking temperature changes within a sample during a given time interval, after it has generated a known quantity of heat. To do so, it contains a sensor designed to emit a heat flux in a non-intrusive way. This sensor is composed of three parallel 2.5 cm long wires located on a stainless steel base in such a way that the two outmost wires generate much more heat than the one located in between.





*Figure 4.1. BT-01™ unit from Mathis Instruments.*

This setup creates a thermal corridor that makes it possible for the central wire to produce a one-dimensional heat flux illustrated within the dotted rectangle of Figure 4.2. It shows the numerical temperature gradient obtained from a finite difference simulation. Knowing the amount of heat flux generated by the sensor and its duration, it is then possible to relate the temperature variations of this central wire to the effusivity of a powder sample. The reader is referred to (Mathis Instruments, 2001) for more information on the BT™ system.



*Figure 4.2. Numerical temperature gradient obtained for the BT-01™ unit from Mathis Instruments.*

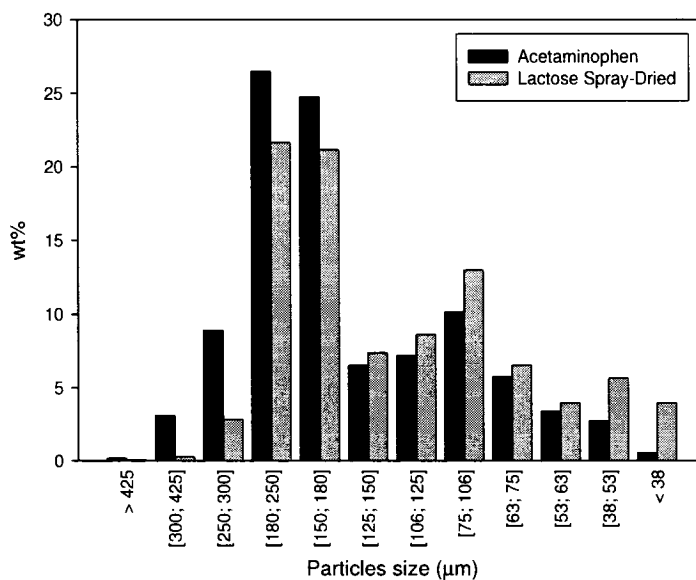
## **4.2.4 Determination of Optimal Blending Time**

### **4.2.4.1 Methodology**

In order to investigate the efficiency of effusivity in determining optimal blending time, monitoring experiments were done to determine the optimal blending time of pharmaceutical mixtures using off-line effusivity measurements. The results were then compared with those obtained from a UV spectroscopy analysis of the very same sample. Sample density measurements were also analysed to determine whether tapped and bulk densities could be used as additional monitoring variables, as proposed by Vachon and Chulia (1998).

### ***Particulate Systems***

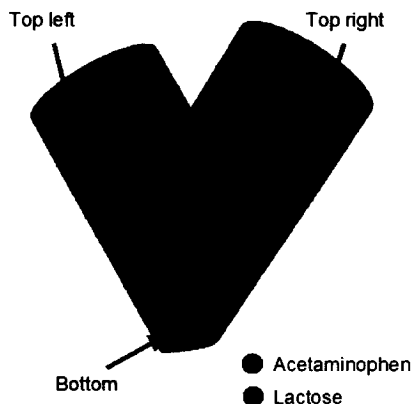
Three binary mixtures containing 50, 25 and 10 wt% of Acetaminophen DC 90 wt% (Mallinckrodt) as the active ingredient and Lactose Super-Tab Spray-Dried (Lactose New Zealand) as the excipient were considered. These powders are commonly used in pharmaceutical formulations. Figure 4.3 shows the particle size distribution (PSD) for the two powders, as measured using an Octagon OCT 2000 PSD sieve shaker (London, England). Owing to the large particle size distributions, segregation between coarse and fine particles may occur for both powders when they are set in motion.



*Figure 4.3. Particle size distribution (PSD) of Acetaminophen and Lactose Spray-Dried using an Octagon PSD sieve shaker.*

### ***Mixing and Sampling Steps***

The powders were mixed in a 4-quart (3.8 l) stainless steel non-symmetric V-blender from Patterson Kelley (Stroudsburg, PA, USA). The blender rotational speed was set at 25 rpm. The V-blender was filled by loading 2 kg of powder into the blender right arm, which corresponds approximately to a 70 % fill level, depending on the mixture composition. Figure 4.4 presents the approximate initial loading profile in the case of a 50 wt% Acetaminophen powder blend.



*Figure 4.4. Sampling positions in the V-blender.*

For all three binary mixtures, the sampling operation was carried out at predefined periods (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 and 15 minutes). For each sampling period, the V-blender was stopped and three samples of approximately 5 g were retrieved at the positions shown in Figure 4.4, that is at the top of the right arm, top of the left arm and bottom of the blender. Effusivity measurements were taken immediately after each sampling period. The samples were then saved for density and UV spectroscopy analyses.

In the case of the effusivity, density and UV spectroscopy analyses, the concentrations of Acetaminophen in the samples were determined using calibration curves. These curves are essential for comparing the effusivity, density and UV spectroscopy measurements. The calibration data were obtained from multiple blends of known Acetaminophen concentrations ranging from 0 to 100 wt%.

### ***Effusivity Measurements***

The BT-01™ probe of Mathis Instrument, as presented in Section 4.5, was used to obtain the effusivity measurements. The sensor was covered with a powder sample of approximately 5 g, but only a small percentage ( $\approx 0.2$  g, (Mathis Instruments Ltd. 2001a)) of this mass was really sampled by the probe. A weight of 200 g was then settled on the sample to compress it to a tapped density state. This procedure has the dual advantage of requiring only small amounts of powder, and minimizing the margin of error related to the variability of the sample density. This error,  $s_a$ , was estimated at 3.4% using :

$$s_a = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (C_{exp_i} - C_{pred_i})^2}{N - 2}}, \quad (4.1)$$

where  $C_{exp_i}$  is the concentration of Acetaminophen estimated from effusivity,  $C_{pred_i}$ , the concentration predicted from the calibration curve, and  $N$  the number of samples (Ostle et al., 1996).

### ***Density Measurements***

Sample densities were also measured to determine whether tapped or bulk densities could be used as additional monitoring variables. A Vanderkamp® tapped density tester (Edison, NJ, USA) was used on 5 g samples after their effusivity

measurements. The samples were tapped four hundred times to obtain the powder tapped density. A margin of error of 4.7% was estimated using (4.1).

### ***UV Measurements***

UV spectroscopy was used as the traditional analytical tool for comparison with the effusivity and density results. Measurements of the Acetaminophen concentration were taken with an Agilent 8453 UV-Visible Spectrophotometer (Waldbronn, Germany) at a wavelength of 243 nm. Only 0.5 g of powder from each 5 g sample was used for the analysis. Purified water was used as solvent. A margin of error of 0.7% was estimated using (4.1).

Table 4.2 presents information about the sample size, accuracy and time of analysis for all three methods. Effusivity theoretically requires the smallest sample size (~200 mg), albeit a larger sample is required in practice when measurements are taken off-line. Density analysis using a tapped density apparatus seems to be the least accurate method and requires a large sample size. Finally, the UV spectroscopy analysis is a more accurate method and has a decent sample size. However, the method is destructive, time consuming and not usable as an in-line measurement technique.

*Table 4.2. Summary for the three monitoring variables.*

Techniques	Sample size	Destructive method	In-line use	Measured time for each sample	Estimated margin of error
UV Spectroscopy	0.5 g	Yes	Not possible	20 minutes	$\pm 0.7\%$
Tapped Density	5 g	No	Not possible	10 minutes	$\pm 4.7\%$
Effusivity	5 g (0.2 g)	No	Possible	1 minute	$\pm 3.4\%$

#### 4.2.4.2 Results and Discussion

##### *Calibration Curves*

Figures 4.5 and 4.6 show the influence of the Acetaminophen concentration on the effusivity and density measurements, respectively. A UV calibration curve is not shown here since it is quite standard. As can be readily seen, the effusivity and density calibration curves for the Acetaminophen and Lactose mixtures are all linear with  $R^2$  values close to 1. Tapped density has a slightly larger correlation coefficient (0.99) than bulk density (0.96), because the latter is extremely sensitive to vibration. Significant variations of  $93 \text{ W s}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$ ,  $0.23 \text{ g/cm}^3$  and  $0.18 \text{ g/cm}^3$  were detected between the pure components for effusivity, tapped density and bulk density, respectively. One may also observe in Figure 4.5 that there is a variation of the effusivity signal of the order 3-4 % regardless of the Acetaminophen concentration. In particular, the inset of this figure stresses the lack of a one-to-one relationship between effusivity and concentration at low concentration values. As will be seen in the next sub-section as well as in Section

4.6, this will have an impact on the efficiency of effusivity as a monitoring variable for the prediction of optimal blending times in the case of dilute mixtures of Acetaminophen concentrations smaller than 10%. Moreover, the linearity of the density calibration curves was not expected. Indeed, the density of a powder is a function of the type of compounds, their particle size distribution and aspect ratio, and, up to a certain extent, the loading profile in the blender. By varying the concentration of one compound, the density characteristics are changed. This should produce a variation in density that is not necessarily linear proportional to the active concentration.

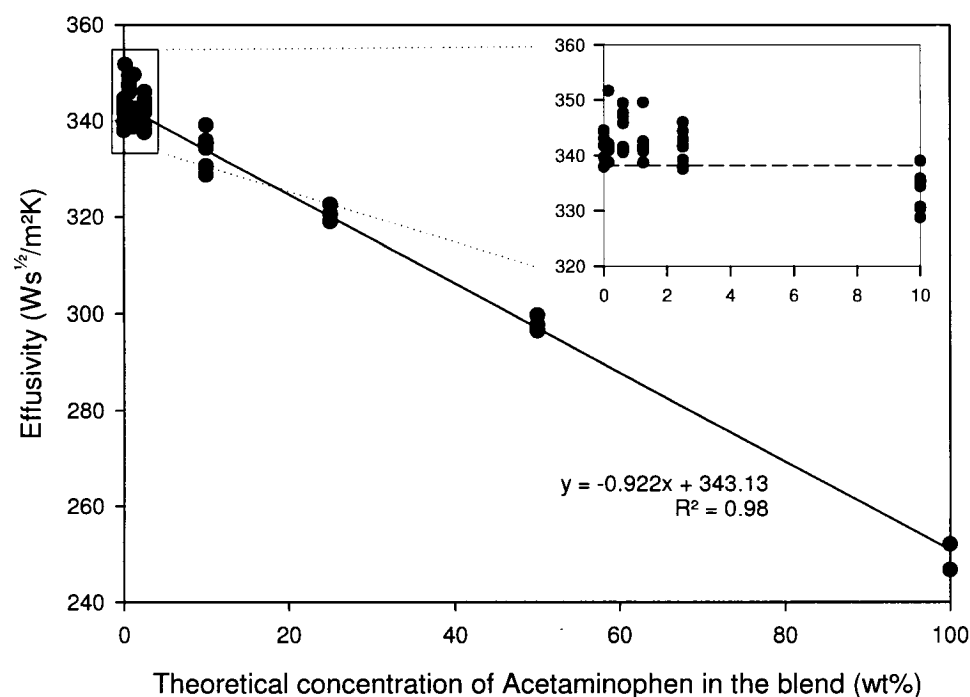


Figure 4.5. Effusivity calibration curve as a function of the concentration of Acetaminophen in the blend.



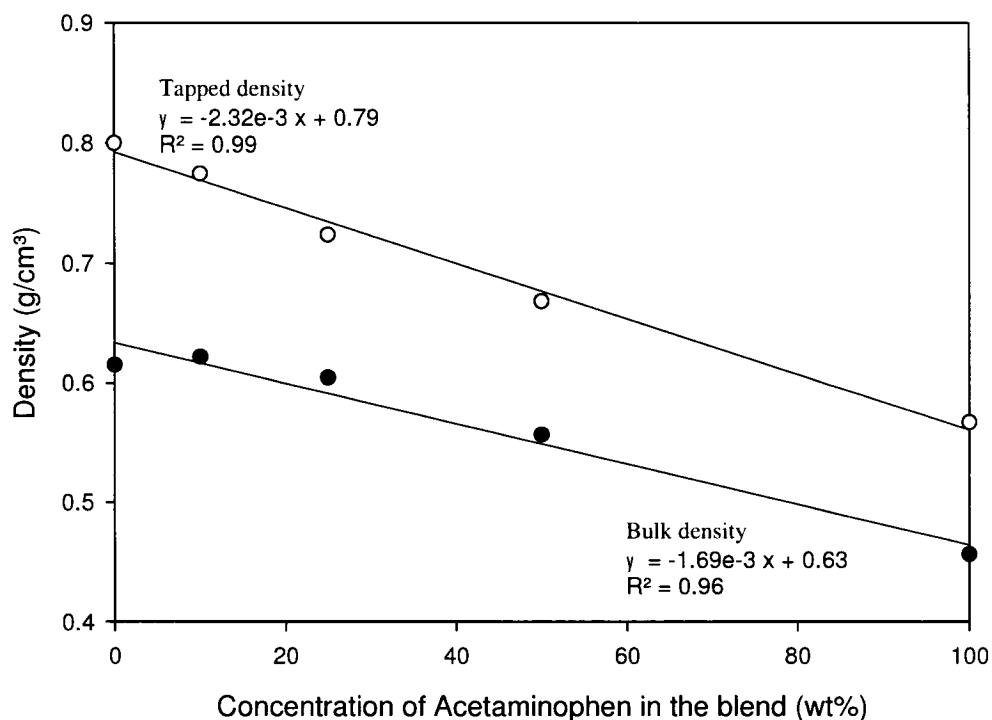
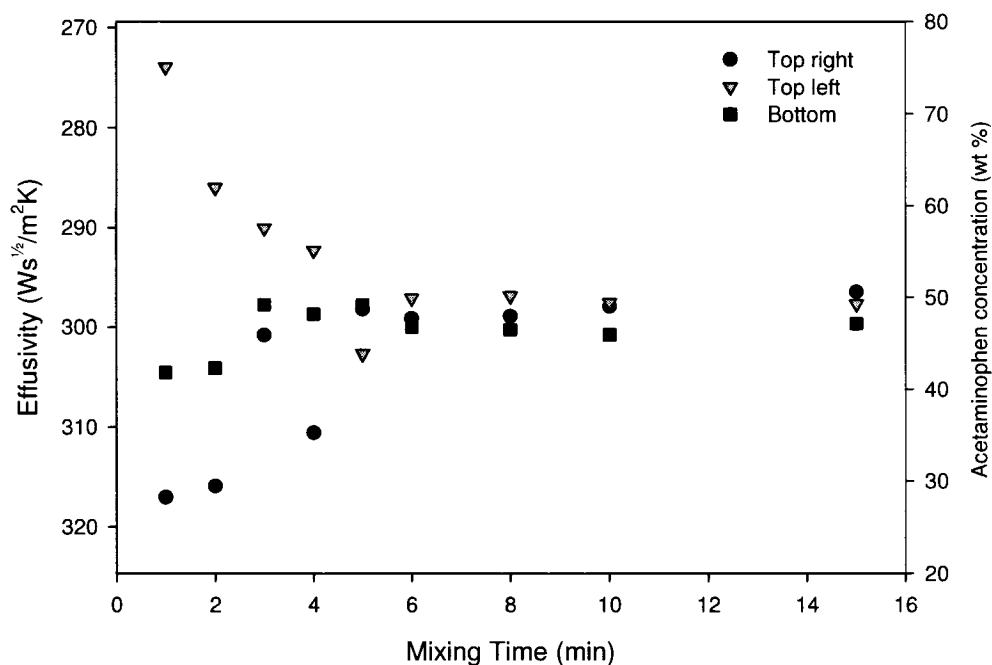


Figure 4.6. Calibration curves for both bulk and tapped densities, as a function of the concentration of Acetaminophen in the blend.

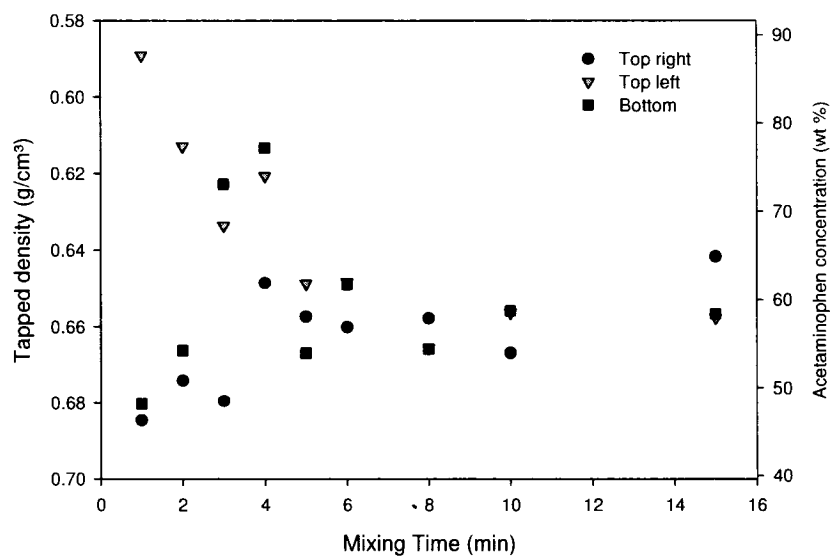
### Blending Monitoring

Figures 4.7 to 4.9 show the evolution of blend uniformity as monitored respectively by the effusivity, tapped density and UV spectroscopy signals at the three sampling positions defined in section 4.5.1.2 for a 50 wt% Acetaminophen mixture. As can be seen, effusivity, tapped density and UV spectroscopy exhibit a similar convergence of the three curves corresponding to these three sampling positions. Starting with different initial measured values, these three curves indeed level off to a same plateau after a period between 6 and 8 minutes. Effusivity data (Figure 4.7) tend

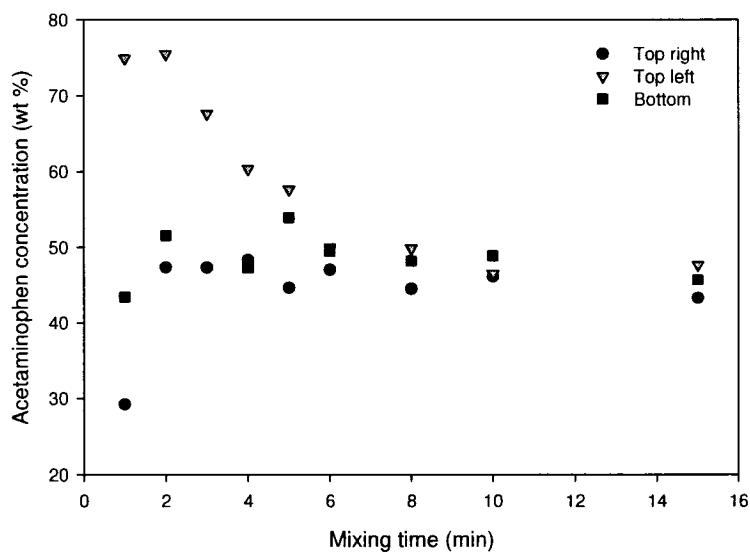
to a mean concentration of 50 wt% as it is supposed to be. On the other hand, tapped density data (Figure 4.8) remain a little bit more scattered, and the mean concentration of Acetaminophen does not tend to 50 wt% but to values closer to 60 wt%. This could be explained by the influence of the environmental conditions, like humidity. Finally, UV spectroscopy data (Figure 4.9) tend to a concentration slightly lower than 50 wt% at around 45 wt%. In this case, the spoon extraction of a 0.5 g sample from the original 5 g sample may have induced small powder segregation between Acetaminophen and Lactose, which could explain the smaller concentration of Acetaminophen.



*Figure 4.7. Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using effusivity as the monitoring variable, in the case of a 50 wt% Acetaminophen concentration.*



*Figure 4.8. Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using tapped density as the monitoring variable, in the case of a 50 wt% Acetaminophen concentration.*



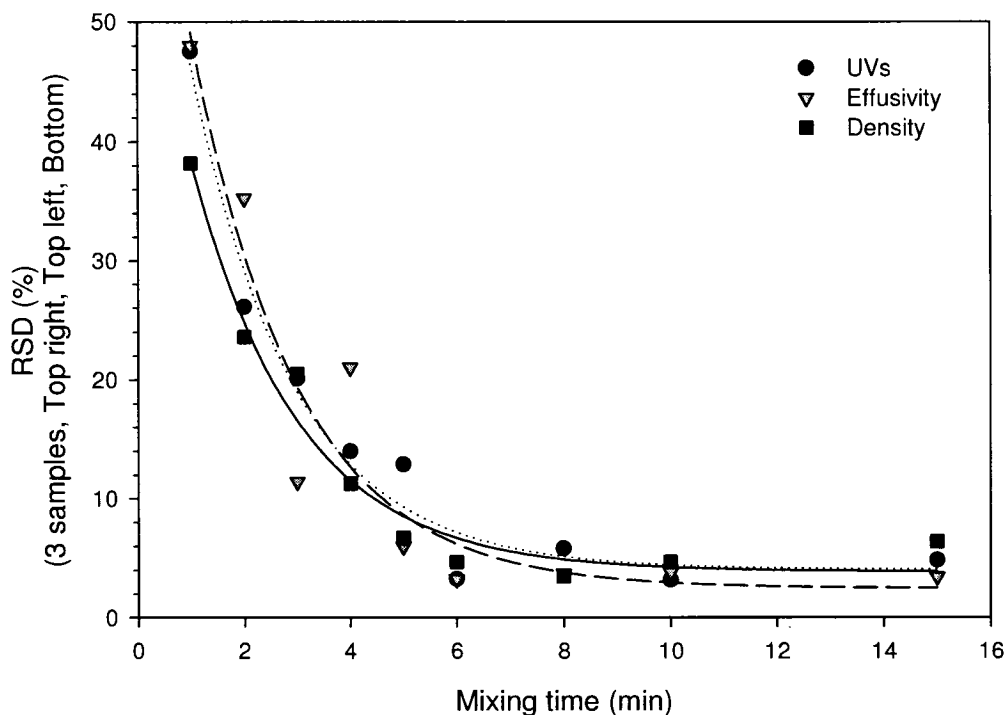
*Figure 4.9. Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using UV spectroscopy as the monitoring variable, in the case of a 50 wt% Acetaminophen concentration.*

It is common in granular mixing to assess mixing behavior by plotting curves of the relative standard deviation (RSD) with respect to the mixing time. The RSD is defined as

$$RSD = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100\%, \quad (4.2)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\bar{x} - x_i)^2}{N-1}}, \quad (4.3)$$

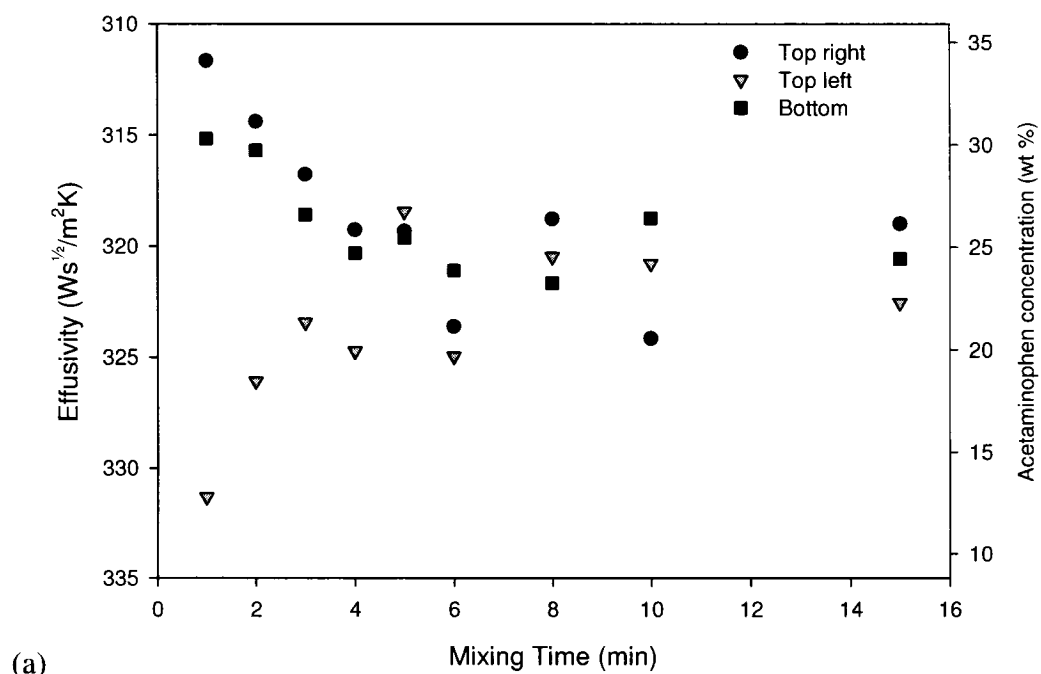
where  $N$  is the number of samples,  $x_i$ , the concentration of sample  $i$  and  $\bar{x}$ , the averaged concentration of all samples (Paul et al. 2004). In this study, the number of samples at each sampling period was 3 (top of the right arm, top of the left arm and bottom of the V-blender), which is small. This explains why the RSD values remain rather large ( $> 5\%$ ) in Figure 4.10, which displays a graph of the RSD versus the mixing time for the 50 wt% Acetaminophen blend. For all three monitoring variables, the RSD curves follow the expected profile. Indeed, they first exhibit a rapid decrease with time, due to a convection mechanism in the V-blender, followed by a slow diffusion-dominated transition, before they level off to one single asymptotic value of approximately 5%.



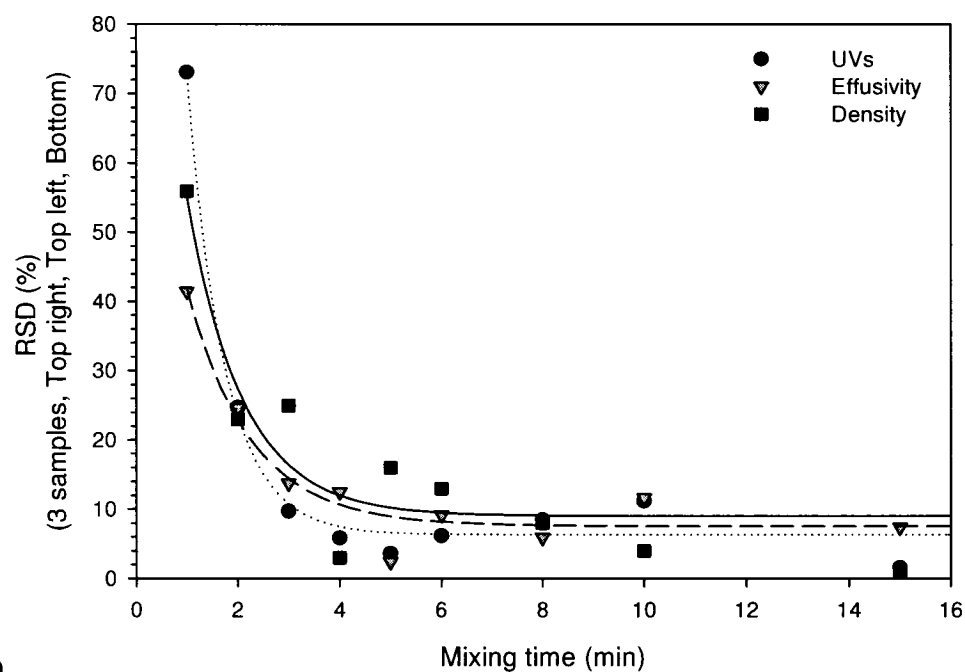
*Figure 4.10. RSD vs mixing time curves obtained with the effusivity, tapped density and UV spectroscopy monitoring methods, in the case of a 50 wt% Acetaminophen concentration.*

Of course, the results in Figure 4.10 do not represent a direct measure of the degree of homogeneity achieved by the blend. However, it can be inferred that the effusivity measurements are consistent with those obtained from the UV spectroscopy analysis. The same conclusion can be drawn concerning the tapped density data. The optimal blending times are comparable for all three monitoring variables but, as mentioned above, the number of samples used in the analysis was small to reflect the overall quality of the mixture in the V-blender. To get a more reliable description, a larger number of sampling positions should be used.

Figures 4.11a and 4.12a display the variation of effusivity with time, in the case of 25 wt% and 10 wt% Acetaminophen concentrations, respectively. For the 25 wt% Acetaminophen mixture, the effusivity signal converges to a plateau value that corresponds to a concentration near 25 wt%. Figure 4.11b presents the corresponding RSD versus mixing time curve, which shows that the estimated optimal blending time (> 8 minutes) seems to be a little bit more than that for a 50 wt% Acetaminophen mixture.



(a)



(b)

Figure 4.11. (a) Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using effusivity as the monitoring variable, in the case of a 25 wt% Acetaminophen concentration; (b) Corresponding RSD versus mixing time curve.

The situation is however quite different for a 10 wt% Acetaminophen mixture. For this more dilute blend, as can be seen in Figure 4.12a, no clear convergence of the effusivity signal was obtained and rather large concentration differences can be observed even after 15 minutes of blending. In addition, Figure 4.12b shows that the corresponding RSD versus mixing time curve is erratic with the presence of large RSD variations that do not diminish over time. This is in clear contrast with the RSD curve obtained from the UV analysis and displayed on this same graph, which levels off as in the previous cases (25 wt% and 50 wt% Acetaminophen concentrations). One explanation for this lies in the fact that the effusivity variations (3-4%) are detrimental at low concentrations, as mentioned above. We will come back to this point in the next section.



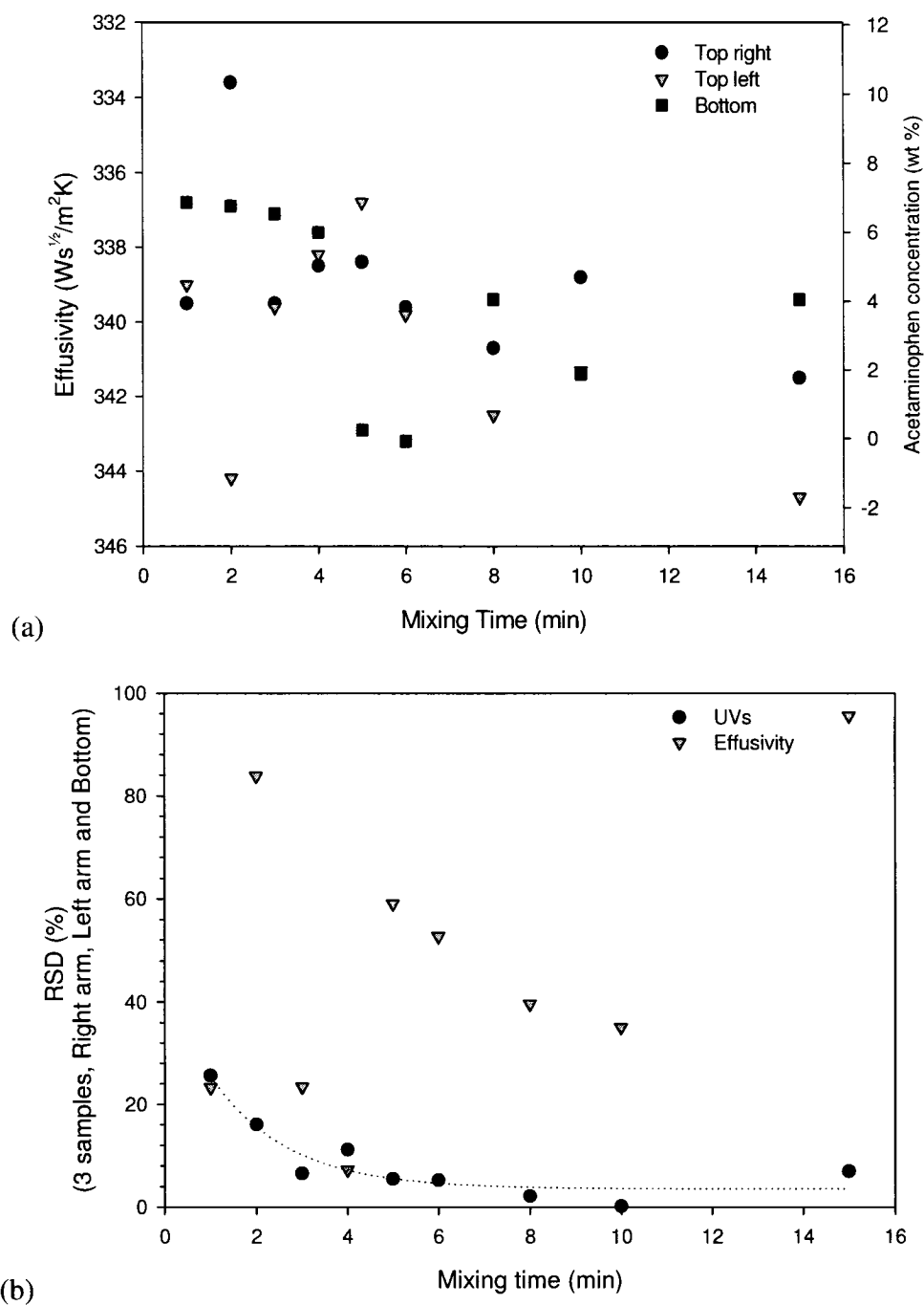


Figure 4.12. (a) Evolution of homogeneity at three sampling positions in the V-blender using effusivity as the monitoring variable, in the case of a 10 wt% Acetaminophen concentration. (b) Corresponding RSD versus mixing time curve.

## **4.2.5 Influence of Density on Effusivity**

### **4.2.5.1 Methodology**

Density and effusivity measurements were taken to evaluate the influence of sample density on effusivity.

#### ***Measurement Technique***

For the measurements, a graduated plastic cylindrical container fixed on the effusivity probe was used. A predetermined mass of powder was introduced into the graduated cylinder to fully cover the effusivity probe. The surface of the powder was flattened out with a spatula to facilitate the volume reading on the graduated cylinder. The density was obtained as the mass over volume ratio in the apparatus.

The density measurement of the whole powder sample in the graduated cylinder was assumed to be equal to the density of the powder in the vicinity of the effusivity probe. Indeed, the effusivity probe reaches only a small number of powder layers above the sensor (Table 4.2). This sampling size represents only a small fraction of the sample used to determine the density. Density variations between the first few layers above the sensor and the whole powder sample were considered negligible in this work.

First, bulk density and effusivity measurements were made. Then, vibrations were applied to the graduated cylinder apparatus to consolidate the powder and increase

its density. Tapped density and effusivity measurements were then taken simultaneously. This procedure was repeated several times until tapped density was obtained. A relationship between the sample density and effusivity could therefore be established with this methodology.

### **Materials**

The list of the various pure ingredients and blends that were tested can be found in Table 4.3. These ingredients are commonly used in the pharmaceutical industry. In the case of mixtures, samples of Acetaminophen and Lactose came from the blends used in the previous experiments (Section 4.5). In the case of the Lactose and Magnesium Stearate blends, samples mixed for different periods of time were analysed.

*Table 4.3. Powders used in the second series of experiments.*

<b>Product</b>	<b>Supplier</b>
Lactose Spray-Dried	Lactose New Zealand
Microcrystalline Cellulose PH101	FMC Biopolymer
Microcrystalline Cellulose PH102	FMC Biopolymer
Acetaminophen DC 90%	Mallinckrodt
Starlac 15/85	Roquette
Crosscarmellose Sodium (AC-DI-SOL)	FMC Biopolymer
Magnesium Stearate	Peter Greven
Sodium Chloride NaCl USP	A&K Petrochem
Blend of Lactose SD and Acetaminophen (50-50 wt%)	--
Blend of Lactose SD and Acetaminophen (75-25 wt%)	--
Blend of Lactose SD and Acetaminophen (90-10 wt%)	--
Blend of Lactose SD and Magnesium Stearate (99-1 wt%)	--

### 4.2.5.2 Results and Discussion

A short glimpse at the graph in Figure 4.13 reveals that, for each powder considered in this study, the effusivity increases linearly with the density. In fact, as the density of the sample increases, the void fraction decreases. These changes in porosity affect powder heat capacity and heat conduction of the powder, which explains why a variation in sample density influences the effusivity measurement. A closer look at the terms inside the definition of effusivity,  $\sqrt{k\rho C_p}$ , will help shed some light on these findings.

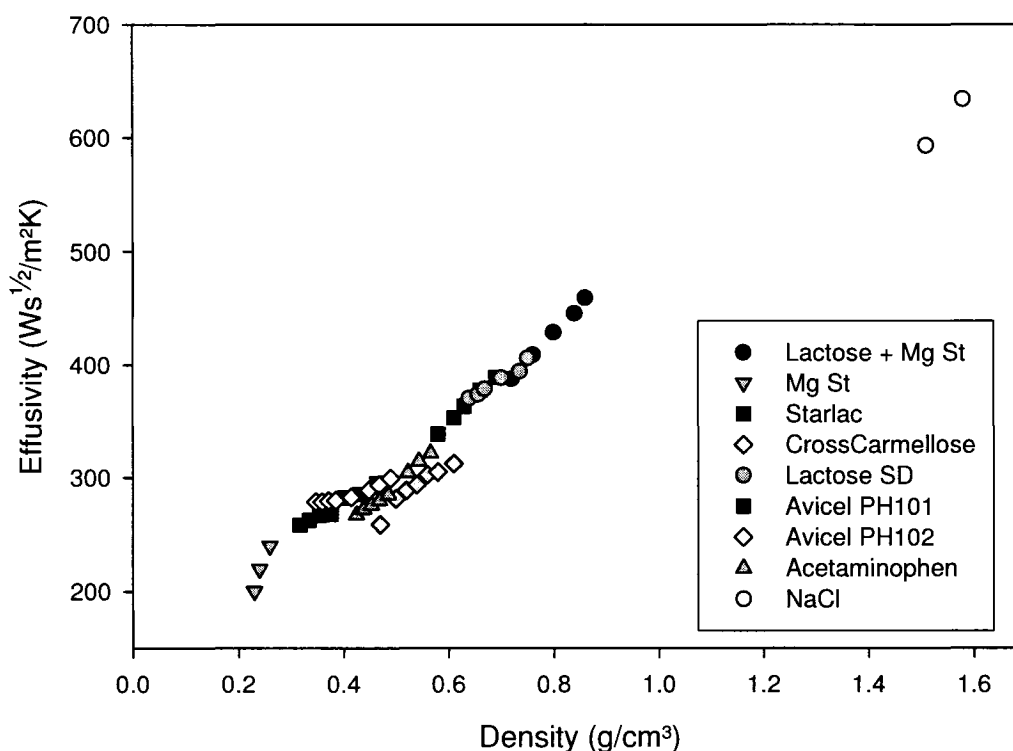


Figure 4.13 Influence of density on effusivity for several powders.

The apparent heat capacity of a powder,  $C_{p_{powder}}$ , can be calculated using the global heat capacity expression (Kaviany, 1999)

$$C_{p_{powder}} = \frac{\varepsilon(\rho C_p)_{air} + (1-\varepsilon)(\rho C_p)_{particle}}{\rho_{powder}}, \quad (4.4)$$

which simplifies to

$$C_{p_{powder}} \rho_{powder} = (1-\varepsilon)(\rho C_p)_{particle}, \quad (4.5)$$

because the term  $(\rho C_p)_{air}$  can be neglected owing to the low density of air. In the particle term on the right-hand side of (4.5), the heat capacity and density are constant, which means that the expression  $\rho_{powder} C_{p_{powder}}$  is a linear function of the porosity  $\varepsilon$ . It then follows from the definition of effusivity that

$$effusivity = \sqrt{k_{powder} (1-\varepsilon)(C_p \rho)_{particle}}. \quad (4.6)$$

The numerous correlations between porosity and the heat conduction of a powder in the metallurgical field (Hsu et al., 1994; Hsu et al., 1994; Kovalenko et al., 1995; Kovalenko et al., 1995; Kaviany, 1999; Sih et Barlow, 2004; Sih et Barlow, 2004) reveal that, in a porous medium, the heat flux depends on contact mechanisms between particles. If the number of inter-particle contacts and the surface area increase, heat transfer will be facilitated and, consequently, the thermal conductivity will be enhanced. Powders consist of extremely porous media. As such, the variation of

porosity generally results from the modification to the structure of large pores. Therefore, since few new contacts are formed during powder consolidation, the thermal conductivity of the powder,  $k_{powder}$ , remains relatively constant (Kovalenko et al., 1995). Nevertheless, one can resort to models from the literature to predict the influence of porosity on conductivity. Two such models are the Zehnder-Schünder model (Kaviany, 1999),

$$k_{powder} = k_{air} \left\{ 1 - (1 - \varepsilon)^{1/2} + \frac{2(1 - \varepsilon)^{1/2}}{1 - \frac{k_{air}}{k_{particle}} B} \times \left[ \frac{\left(1 - \frac{k_{air}}{k_{particle}}\right) B}{\left(1 - \frac{k_{air}}{k_{particle}} B\right)^2} \ln \frac{1}{\frac{k_{air}}{k_{particle}} B} - \frac{B+1}{2} - \frac{B-1}{1 - \frac{k_{air}}{k_{particle}} B} \right] \right\}, \quad (4.7)$$

where  $B = 1.25 \left( \frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \right)^{10/9}$  and  $k_{air}$  and  $k_{particle}$  stand respectively for the air and particle conductivity, and the Krupiczka model (Kaviany, 1999),

$$k_{powder} = k_{air} \left( \frac{k_{particle}}{k_{air}} \right)^{0.280 - 0.757 \log \varepsilon - 0.057 \log(k_{particle}/k_{air})}. \quad (4.8)$$

By substituting these expressions into equation (4.6), an expression of effusivity with respect to porosity and particle and air properties only was obtained. As an illustration, Figures 14a and 14b display two graphs obtained respectively with the use

of the Zehnder-Schünder and Krupiczka models in equation (4.6), showing the influence of porosity on effusivity for given values of  $C_{p\text{ particle}}$ ,  $\rho_{\text{particle}}$  and  $k_{\text{particle}}$ . An almost linear variation of effusivity with respect to the powder porosity may be readily noticed.

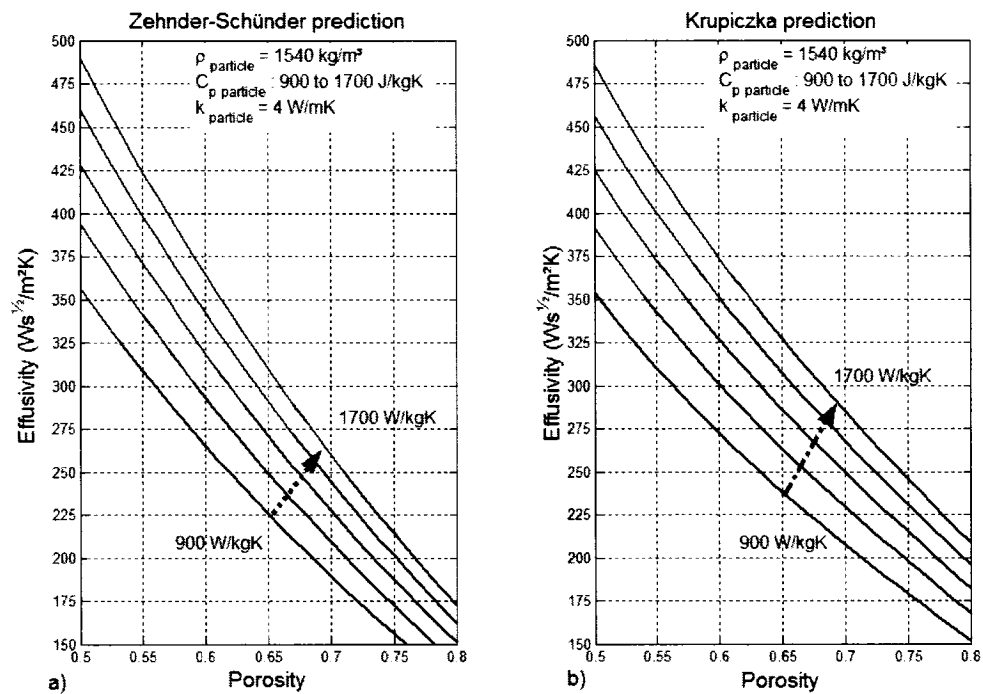


Figure 4.14. Effusivity versus porosity curves obtained using equation (4.6) and the a) Zehnder-Schünder and b) Krupiczka models.

Figure 4.13 also illustrates how effusivity measurements are extremely sensitive to any change in sample density. Therefore, a careful approach must be followed when doing off-line or in-line measurements of blend uniformity, to ensure that differences in

density between samples or sensor locations in the blender are due to differences in the mixture content and not to differences in powder compression state.

Figure 4.15 shows the critical influence on effusivity of Magnesium Stearate, a lubricant often used in the pharmaceutical industry. Magnesium Stearate has a low effusivity, between 200 and 250  $\text{Ws}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$ , depending on its degree of compaction. Lactose Spray-Dried, on the other hand, has a much higher effusivity value, between 330 and 420  $\text{Ws}^{1/2}/\text{m}^2\text{K}$ . When 1 wt% of Magnesium Stearate is added to Lactose Spray-Dried and mixed for periods of time from 1 to 5 minutes, there is an important increase of effusivity, way above that of the higher effusivity compound, Lactose Spray-Dried. Therefore, the mixture effusivity measured is not a linear combination of the two powder effusivities as it was observed previously in the section 4.5.2.2. for the Acetaminophen and Lactose mixtures. The explanation for this phenomenon lies in the fact that, upon blending, the much smaller (less than 20  $\mu\text{m}$  in diameter) Magnesium Stearate particles percolate through the pores of the larger Lactose Spray-Dried particles (between 38 and 425  $\mu\text{m}$ ). This phenomenon decreases significantly the porosity of the powder bed, increases significantly its density and, as a result, amplifies the effusivity increase of the mixture.



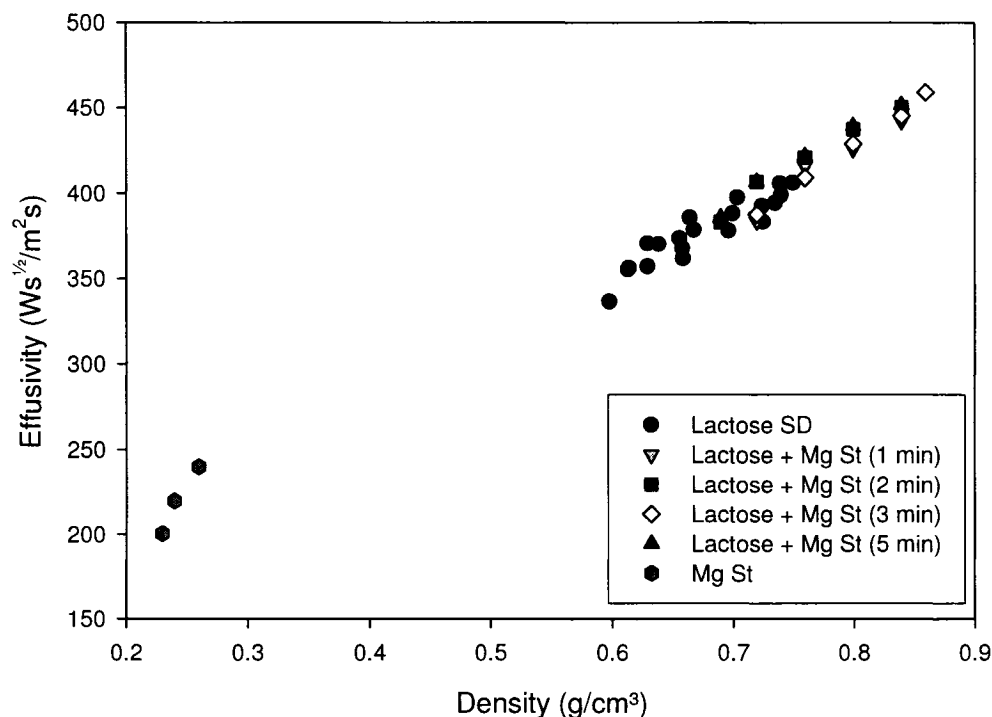


Figure 4.15. Influence on effusivity of Magnesium Stearate when mixed with Lactose Spray-Dried.

Figure 4.16 gives effusivity results for several blends of Lactose Spray-Dried and Acetaminophen at different concentrations. Here again, effusivity changes with a variation of sample density, and is in all likelihood linear proportional to density. In fact, the concentration of Acetaminophen seems to have little impact on the slope of the curve. Case 1 on Figure 4.16 shows that effusivity readings are unable to distinguish between pure Lactose Spray-Dried and 10, 25 and 50 wt% Acetaminophen blends when these mixtures are measured at equal densities. On the other hand, for samples at tapped densities, effusivity can discern variations in active concentration, if these

densities are significantly different. For instance, such tapped density data are regrouped under Case 2 in Figure 4.16. As can be seen, effusivity can track Acetaminophen concentration because of the variation in the sample densities. This also explains why on Figure 4.7 the effusivity signal clearly converges to 50 wt% as expected. Indeed, for such a highly concentrated mixture, the difference in effusivity (and density) between the pure Lactose ( $406 \text{ Ws}^{1/2}/\text{mK}^2$ ) and the 50 wt% Acetaminophen blend ( $353 \text{ Ws}^{1/2}/\text{mK}^2$ ) is important, as shown in Figure 4.16, which enables the convergence with time of the effusivity signal. On the other hand, for a dilute case, such as the one considered in Figure 4.12, the difference in effusivity (and density) between the pure Lactose ( $406 \text{ Ws}^{1/2}/\text{mK}^2$ ) and the 10 wt% Acetaminophen blend ( $399 \text{ Ws}^{1/2}/\text{mK}^2$ ) is very small, as shown again in Figure 4.16. This and the fact that there are effusivity variations of the order of 3-4% on the calibration curve (Figure 4.5) at low Acetaminophen concentrations, as mentioned in Section 4.5.2.1, explain why there is no clear convergence with time of the effusivity signal in this case. Therefore, it follows from these results that effusivity appears to be sensitive enough to be used as a process analytical tool for the blending of granular media only when the concentration of the active ingredients is large enough (larger than 10 wt% in the case of Acetaminophen and Lactose Spray-Dried blends), and when the density of the different ingredients are significantly different.

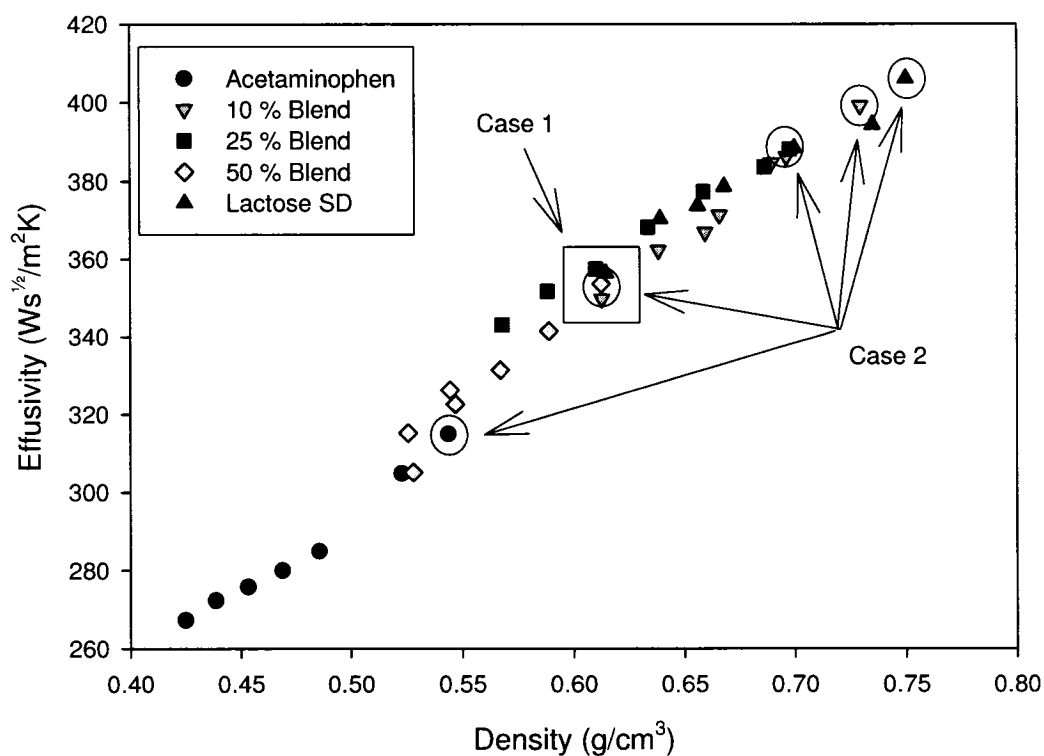


Figure 4.16. Influence of the density on effusivity for varying concentrations of Acetaminophen in Lactose Spray-Dried. Case 1) Samples measured at the same density, and Case 2) Samples measured at tapped densities.

### 4.3 Conclusion

Effusivity was compared in this work with two other monitoring techniques to determine the end-point blending time. The effect of density on effusivity was also studied. The results obtained in the case of binary mixtures containing 10 wt%, 25 wt% and 50 wt% of Acetaminophen and Lactose Spray-Dried indicate that effusivity can be used as a process analytical tool (PAT) for determining the operation end point of

powder blending processes, for not too dilute ( $> 10$  wt% of Acetaminophen) mixtures. A linear relationship between effusivity and the Acetaminophen concentration in a Lactose Spray-Dried blend was found, but more complex relationships may occur, as was shown by the behavior of a 1 wt% Magnesium Stearate and 99 wt% Lactose Spray-Dried blend.

The influence of density remains an important aspect of effusivity. The results obtained in this study show that a careful approach must be applied when using effusivity as an off-line characterization tool. For in-line monitoring, the position of the effusivity probe should be carefully chosen. Indeed, when using multiple probes in-line, one should ensure that differences in density between the sensor locations in a blender are due to differences in the mixture content and not to differences in powder compression.

#### **4.4 Acknowledgements**

The authors would like to thank the Research and Development Center of ratiopharm operations (Mirabel, Québec) and NSERC for providing financial and technical support for this work.

## Chapitre 5 Discussion générale

L'objectif de cet article a été d'évaluer la pertinence de l'effusivité comme outil pour estimer l'homogénéité d'un mélange. Pour ce faire, deux types d'expériences ont été réalisés. L'une consistait à déterminer les temps de mélange optimaux, tandis que l'autre visait à jauger l'influence de la porosité sur les mesures d'effusivité.

Dans la première série d'expérience, les mesures d'effusivité d'échantillons prélevés dans un V-Blender ont été utilisées pour estimer le temps de mélange optimal. En effet, dans le cas d'un mélange contenant 50 % d'acétaminophène et 50 % de lactose, l'effusivité des échantillons prélevés à trois positions différentes dans le mélangeur à différents intervalles de temps a convergé vers une seule et même valeur. Cette convergence a été atteinte après un temps de mélange d'environ 6 à 8 minutes. Les analyses complémentaires (spectroscopie UV et masse volumique après tassement) ont montré des résultats similaires.

Les expériences menées avec 25 % d'acétaminophène ont aussi permis d'évaluer le temps de mélange optimal. Malheureusement, le mélange contenant uniquement 10 % d'acétaminophène a été plus problématique. En effet, l'appareil de mesure de l'effusivité a été insensible à ces faibles doses pour des raisons qui ont été présentées dans l'article. La variabilité des mesures d'effusivité ne permet pas de différencier les mélanges à de basses concentrations. De plus, l'écart d'effusivité entre

le mélange et le lactose présent à une concentration de 90% est insuffisant pour observer un profil de mélange. La détermination d'un temps optimal de mélange n'a donc pas été possible dans ce cas. Il est également intéressant de noter qu'une relation linéaire entre la concentration en acétaminophène et l'effusivité du mélange a été obtenue.

La seconde série d'expériences a permis d'étudier l'influence de la masse volumique sur les mesures d'effusivité. Il a été observé que les variations de masse volumique ont un impact direct sur l'effusivité. Ceci était totalement prévisible. Par contre, il a été étonnant de constater que l'effusivité variait à peu près linéairement par rapport à la masse volumique de chaque composé. Une explication a été proposée à l'aide d'un modèle thermique développé dans l'article.

Cette seconde série d'expériences est particulièrement intéressante dans le cas des mélanges comportant du Lactose Spray-Dried et de l'acétaminophène. En effet, la Figure 4.16 a montré que l'effusivité varie avec la masse volumique de l'échantillon en suivant une droite unique où la pente n'est pas influencée par les différentes compositions. Ainsi, si des échantillons à différentes concentration sont compressés à la même masse volumique (exemple : 0.62 g/ml) et que des lectures d'effusivité sont effectuées, celles-ci seront sensiblement les mêmes, indépendamment de la concentration de l'échantillon (Cas 1). Par contre, la masse volumique («en vrac» et «après tassement») d'un échantillon est dépendante de la composition de celui-ci.

Alors, si les échantillons sont mesurés à des masses volumiques «après tassement» et «en vrac», l'effusivité peut percevoir les variations de concentration des échantillons, en raison de l'influence de la concentration sur ces masses volumiques.

De plus, le comportement complexe de l'effusivité du stéarate de magnésium avec le lactose a été présenté. Lorsque le stéarate de magnésium est additionné au lactose, l'effusivité du mélange n'est pas une combinaison linéaire des deux poudres, contrairement au cas de l'acétaminophène et du lactose. De par sa nature, le stéarate de magnésium va percoler à travers les plus grosses particules de lactose. Une augmentation de la masse volumique apparente de l'échantillon et donc de l'effusivité est ensuite observée.

En somme, les résultats obtenus durant ce travail indiquent que l'efficacité de l'effusivité comme outil analytique de procédé (PAT) pour la détermination des temps optimaux de mélange dépend des caractéristiques du mélange et que l'effusivité est une mesure directe de la porosité du mélange. En général, l'effusivité devrait être employé comme outil pour déterminer les temps optimaux de mélange lorsque les variations de la masse volumique entre les poudres sont importantes et lorsque les mélanges ne sont pas trop dilués.

## Chapitre 6 Conclusion, recommandations et perspectives futures

Le but de ce mémoire était de déterminer si l'effusivité permettait de suivre l'homogénéité d'un mélange de poudres pharmaceutiques pour améliorer la compréhension des phénomènes de mélange dans les milieux granulaires et débusquer plus rapidement les mélanges non conformes permettant alors de prendre des mesures correctives. Les résultats obtenus ont montré que l'effusivité pouvait être utilisé comme outil analytique de procédé (PAT) afin de déterminer des temps optimaux de mélange. Par contre, cette capacité dépend des caractéristiques du mélange. En effet, l'effusivité devient inefficace lorsque les poudres possèdent des effusivités rapprochés, ce qui est le cas lorsque la concentration d'un élément est trop faible (cas 10 % acétaminophène). De plus, les mesures simultanées d'effusivité et de masse volumique ont démontré que l'effusivité est une mesure indirecte de la masse volumique d'un échantillon.

L'influence de la porosité demeure donc un aspect important de l'effusivité. Une procédure de mesure doit être appliquée pour utiliser l'effusivité comme outil *off-line* de caractérisation. En effet, il est primordial de minimiser la variabilité de la porosité de l'échantillon. Ceci nous amène donc à croire que pour le suivi en ligne de l'homogénéité, la position de la sonde d'effusivité doit être soigneusement choisie. En effet, lorsque plusieurs sondes sont employées en mode in-line dans un mélangeur, les



mesures d'effusivité ne doivent pas être influencé par une variation de la masse volumique de l'échantillon causée par l'emplacement de la sonde dans le mélangeur. Autrement, une variabilité importante entre les sondes sera détectée, ce qui peut compromettre l'estimation du temps de mélange optimal. En général, l'effusivité devrait être employé lorsque les variations de la masse volumique entre les poudres sont importantes. Dans le cas contraire, la sonde sera aveugle.

L'effusivité est un outil de caractérisation des mélanges de poudre qui possède plusieurs limitations. Cette technologie peut avoir sa place dans des cas précis, par contre d'autres méthodes telles que l'imagerie par résonance magnétique (RMN) et la spectroscopie NIRS peuvent être plus intéressantes. Toutefois, l'effusivité n'est pas inintéressante. En effet, cette technologie a été appliquée avec succès dans d'autres applications, en particulier pour la détermination du taux d'humidité dans les poudres.

En somme, peu de techniques de caractérisation des mélanges sont efficaces présentement. Chacune d'elles possède des limitations importantes. Il devient donc extrêmement difficile d'évaluer l'homogénéité de plusieurs mélanges granulaires différents avec la même technologie. Le suivi en ligne des opérations de mélange n'est donc pas encore applicable au niveau de la production.

Finalement, il est également intéressant de noter un champ de plus en plus fertile dans le domaine granulaire. Les simulations numériques basées sur des modèles

discrets sont de plus en plus utilisées. Le développement de ce type de simulations permettra d'augmenter nos connaissances sur les mélanges granulaires, ce qui n'empêchera pas le développement de techniques de caractérisation plus efficace.

## Références

- ALEXANDER, A., MUZZIO, F.J., SHINBROT, T. 2003. "Segregation patterns in V-Blenders". *Chemical Engineering Science*. 58:2. 487-496.
- ALEXANDER, A., SHIBROT, T., MUZZIO, F.J. 2001. "Granular segregation in the double-cone blender : Transistions and mecanisms". *Physics of Fluids*. 13:3. 578-587.
- ALEXANDER, A., SUDAH, O., ARRATIA, P., DUONG, N.H., REYNOLDS, S., MUZZIO, F.J. 2004. "Characterization of the performance of bin blenders - Parts 3 of 3 : Cohesive powders". *Pharmaceutical Technology*. 28:9. 54-74.
- ASHTON, M.D., SCHOFIELD, C., VALENTIN, F.H.H. 1966. "The use of a light probe for assessing the homogeneity of powder mixtures". *Chemical Engineering Science*. 21:843-849.
- BERMAN, J. 2001. "The compliance and science of blend uniformity analysis". *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 55:4. 209-222.
- BERMAN, J., PLANCHARD, J.A. 1995. "Blend uniformity and unit dose sampling". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 21:11. 1257-1283.

- BERMAN, J., SCHOENEMAN, A., SHELTON, J.T. 1996. "Unit dose sampling: A tale of two thieves". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 22:11. 1121-1132.
- BERNTSSON, O., DANIELSSON, L.-G., LAGERHOLM, B., FOLESTAD, S. 2002. "Quantitative in-line monitoring of powder blending by near infrared reflection spectroscopy". *Powder Technology*. 123:2-3. 185-193.
- BERTRAND, F., LECLAIRE, L.-A., LEVECQUE, G. 2005. "DEM-based models for the mixing of granular materials". *Chemical Engineering Science*. 60:8-9. 2517-2531.
- BLANCO, M., GOZALEZ B. R. , BERTRAN, E. 2002. "Monitoring powder blending in pharmaceutical processes by use of near infrared spectroscopy". *Talanta*. 56:1. 203-212.
- BOEHM, G., CLARK, J., FOUST, L., GARCIA, T., GAVINI, M., GELDER, L. et al. 2003. "The use of stratified sampling of blend and dosage units to demonstrate adequacy of mix for powder blends". *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 57:2. 64-74.
- BRIDGWATER, J., LAURENT, B.F.C., PARKER, D.J. 2002. "Convection and segregation in a horizontal mixer". *Powder Technology*. 123:1. 9-18.

- BRONE, D., ALEXANDER, A., MUZZIO, F.J. 1998. "Quantitative characterization of mixing of dry powder in V-Blender". *AIChE Journal*. 44:2. 271-278.
- BRONE, D., MUZZIO, F.J. 2000. "Enhanced mixing in double-cone blenders". *Powder Technology*. 110:3. 179-189.
- BRONE, D., WIGHTMAN, C., CONNOR, K., ALEXANDER, A., MUZZIO, F.J., ROBINSON, P. 1997. "Using flow perturbation to enhance mixing of dry powders in V-blenders". *Powder Technology*. 91:3. 165-172.
- CARSLAW, H.S., JAEGER, J.C. 1959. *Conduction of Heat in Solids*. London : Oxford University Press. 510 p.
- CARTENSEN, J.T., MANDAR, V.D. 1996. "Blending validation and content uniformity of low-content noncohesive powder blends". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 22:4. 285-290.
- CHO, J., GEMPERLINE, P.J., ALDRIDGE, P.K., SEKULIC, S.S. 1997. "Effective mass sampled by NIR fiber-optic reflectance probes in blending process". *Analytica Chimica Acta*. 348:303-310.
- CLOSS, S., BOODRAM, J., SAMUDRE, S., ADAMS, M., MINCHOM, C., ROY, Y. et al. 2004. "Thermal effusivity as a means to determine the uniformity of a dry blend in a high shear granulator". Baltimore, AAPS convention.

- CUI, H., MOSTOUFI, N., CHAOUKI, J. 2000. "Characterization of dynamic gas-solid distribution in fluidized beds". *Chemical Engineering Journal*. 79:2. 133-143.
- CUNDALL, P.A., STRACK, O.D.L. 1979. "A discrete numerical model for granular assemblies". *Geotechnique*. 29:1. 47-65.
- DANCKWERTS, P.V. 1953. "The definition and measurement of some characteristics of mixtures". *Appl. sci. Res.* 3 : section A. 279-296.
- DECROSTA, M.T., SCHWARTZ, J.B., WIGENT, R.J., MARSHALL, K. 2000. "Thermodynamic analysis of compact formations; compaction, unloading, and ejection. I. Design and development of a compaction calorimeter nad mechanical and thermal energy determinations of powder compaction". *International Journal of Pharmaceutics*. 198:1. 113-134.
- DUONG, N.-H., ARRATIA, P., MUZZIO, F.J., LANGE, A., TIMMERMANS, J., REYNOLDS, S. 2003. "A homogeneity study using NIR spectroscopy: Tracking Magnesium Stearate in Bohle bin-blender". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 29:6. 679-687.
- EL-HAGRASY, A., MORRIS, H., D'AMICO, F., LODDER, R., DRENNEN III, J. 2001. "Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity". *Journal of Pharmaceutical Science*. 90:9. 1298-1307.

- FORCINIO, H. 2003. "Pharmaceutical industry embraces NIR technology". *Spectroscopy*. 18:9. 16-18.
- GRATTON-LIMMATAINEN, J. 1995. *Characterizing the structure of powder mixtures by optical methods*. 127 p. Mémoire de maîtrise, Laurentian University.
- GRAY, J.B. 1957. "Dry solid mixing equipment". *Chemical Engineering Progress*. 53:25-32.
- HAILEY, P.A., DOHERTY, P., TAPSELL, P., OLIVER, T., ALDRIDGE, P.K. 1996. "Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy Part I. System development and control". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 14:551-559.
- HARNBY, N., EDWARDS, M.F., NIENOW, A.W. 1992. *Mixing in the Process Industries*. Angleterre : Butterworth et Heinemann. 414 p.
- HARWOOD, C.F., DAVIES, R., JACKSON, M., FREEMAN, E. 1971. "An optic probe for measuring the mixture composition of powders". *Powder Technology*. 5:77-80.
- HSU, C.T., CHENG, P., WONG, K.W. 1994. "Modified Zehner-Schunder models for stagnant thermal conductivity of porous media". *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 37:17. 2751-2759.

HWANG, R., GEMOULES, M.K., RAMLOSE, D.S. 1998. "A systematic approach for optimizing the blending of a direct-compression tablet formulation". *Pharmaceutical Technology*. 22:3. 158-170.

KANEBO, Y., SHIOJIMA, T., HORIO, M. 2000. "Numerical analysis of particle mixing characteristics in a single helical ribbon agitator using DEM simulation". *Powder Technology*. 108:55-64.

KAVIANY, M. 1999. *Principles of Heat Transfer in Porous Media*. Austin : Springer. 709 p.

KAYE, B.H. 1997. *Powder Mixing*. Grande-Bretagne : Chapman & Hall. 263 p.

KAYE, B.H., BRUSHENKO, A., OHLHADER, R.L., PONTARELLI, D.A. 1968. "A fibre optics probe for investigating the internal structure of powder mixtures". *Powder Technology*. 2:243-245.

KOVALENKO, Y.A., GRUZDEV, V.A., VESLOGUZOV, Y.A. 1995. "The thermal conductivity and structure of porous, highly dispersed powder metals compacted by compression". *High Temperature*. 33:3. 373-377.

LACEY, P. 1954. "Developments in the theory of particule mixing". *Journal of Applied Chemistry*. 4:527-568.



- LAI, C.-K., COONEY, C.C. 2004. "Application of a fluorescence sensor for miniscale on-line monitoring of powder mixing kinetics". *Journal of Pharmaceutical Science*. 93:1. 60-66.
- LAI, C.-K., HOLT, D., LEUNG, J.C., COONEY, C.L., RAJU, G., HANSEN, P. 2001. "Real time and noninvasive monitoring of dry powder blend homogeneity". *AIChE Journal*. 47:11. 2618-2622.
- LAURENT, B.F.C., BRIDGWATER, J. 2002. "Performance of single and six-bladed powder mixers". *Chemical Engineering Science*. 57:1695-1709.
- MASSOL-CHAUDEUR, S. 2000. *Caractérisation de l'état de mélange, cas de mélange faiblement dosé*. Thèse de doctorat, École des Mines d'Albi-Carmaux.
- MASSOL-CHAUDEUR, S., BERTHIAUX, H., DODDS, J.A. 2002. "Experimental study of the mixing kinetics of binary pharmaceutical powder mixtures in a laboratory hoop mixer". *Chemical Engineering Science*. 57:4053-4065.
- MATHEWS, L., CHANDLER, C., DIPALI, S., ADUSUMILLI, P., LECH, S., DASKALAKIS, S. et al. 2002. "Monitoring blend uniformity with effusivity". *Pharmaceutical Technology*. 80-84.
- MATHIS INSTRUMENTS LTD. 2001a. *Mathis technology customer tip : Determining the test mass*. Fredericton: Mathis Instruments. 1 p. D17.

- MATHIS INSTRUMENTS LTD. 2001b. *Mathis technology customer tip: Required accuracy in calibration and test temperature*. Fredericton: Mathis Instruments. 1 p. D15.
- MATHIS, N. 1996. *Measurements of thermal conductivity anisotropy in polymer materials*. 174 p. Thèse de doctorat, University of New-Brunswick.
- MATHIS, N. 2001. *Method and apparatus for monitoring substances*. PCT/CA02/00962.
- MIYAJIMA, T., YAMAMOTO, K.-I., SUGIMOTO, M. 2001. "Effect of particle shape on packing properties during tapping". *Advanced Powder Technology*. 12:1. 117-134.
- MOAKHER, M., SHINBROT, T., MUZZIO, F.J. 2000. "Experimentally validated computations of flow, mixing and segregation of non-cohesive grains in 3D tumbling blenders". *Powder Technology*. 109:1-3. 58-71.
- MOLERUS, O. 1996. "History of civilization in the western hemisphere from the point of view of particulate technology - Part 2". *Advanced Powder Technology*. 7:2. 161-166.
- MUZZIO, F.J., GOODRIDGE, C.L., ALEXANDER, A., ARRATIA, P., YANG, H., SUDAH, O. et al. 2003. "Sampling and characterization of pharmaceutical powders and granular blends". *International Journal of Pharmaceutics*. 250:51-64.

- MUZZIO, F.J., SHINBROT, T., GLASSER, B.J. 2002. "Powder technology in the pharmaceutical industry: the need to catch up fast". *Powder Technology*. 124:1-7.
- MUZZIO, F.J., ROBINSON, P., WIGHTMAN, C., DEAN BRONE 1997. "Sampling practices in powder blending". *International Journal of Pharmaceutics*. 155:2. 153-178.
- OFFICE QUÉBÉCOIS DE LA LANGUE FRANÇAISE. Le grand dictionnaire terminologique. <http://www.granddictionnaire.com> (Page consultée le 14 Juillet 2005).
- OSTLE, B., TURNER, K.V., HICKS, C.R., MCEL RATH, G.W. 1996. *Engineering statistics, the industrial experience*. Belmont : Duxbury Press. 568 p.
- OTSUKA, M. 2004. "Comparative particle size determination of phenacetin bulk powder by using Kubelka-Munk theory and principal component regression analysis based on near-infrared spectroscopy". *Powder Technology*. 141:244-250.
- PARKER, D.J., DIJKSTRA, A.E., MARTIN, W., SEVILLE, J.P.K. 1997. "Positron emission particle tracking studies of spherical particle motion in rotating drums". *Chemical Engineering Science*. 52:13. 2011-2022.
- PATEL, A.D., LUNER, P.E., KEMPER, M.S. 2000. "Quantitative analysis of polymorphs in binary and multi-component powder mixtures by near-infrared reflectance spectroscopy". *International Journal of Pharmaceutics*. 206:63-74.

- PAUL, E.L., ATIEMO-OBENG, V.A., KRESTA, S.M. 2004. *Handbook of industrial mixing : science and practice* . Hoboken : Wiley-Interscience. 1377 p.
- PORION, P., SOMMIER, N., FAUGERE, A.-M., EVESQUE, P. 2004. "Dynamics of size segregation and mixing of granular materials in a 3D-blender by NMR imaging investigation". *Powder Technology*. 141:55-68.
- POUX, M., FAYOLLE, P., BERTRAND, J., BRIDOUX, D., BOUSQUET, J. 1991. "Powder mixing: some practical rules applied to agitated systems". *Powder Technology*. 68:213-234.
- REALPE, A., VELAZQUEZ, C. 2003. "Image processing and analysis for determination of concentrations of powder mixtures". *Powder Technology*. 134:192-200.
- REN, Y., GOU, Y., TANG, Z., LIU, P., GUO, Y. 2000. "Nondestructive quantification analysis of Analgini powder pharmaceutical by near-infrared spectroscopy and artificial neural network". *Analytical letter*. 33:1. 69-80.
- ROY, Y., CLOSS, S., MATHIS, N., NIEVES, E. 2004. "Thermal effusivity as a process analytical technology to optimize, monitor and control fluid-bed drying". *Pharmaceutical technology*. 28:9. 21-28.

- SEKULIC, S.S., WAKEMAN, J., DOHERTY, P., HAILEY, P. 1998. "Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy Part II. Qualitative approaches to blend evaluation". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 17:1285-1309.
- SEVILLE, J. 2004. *Cohesion in fluidisation*. Birmingham: University of Birmingham. 14 p. non publié.
- SHERITT, R.G., CHAOUKI, J., MEHROTRA, A.K., BEHIE, L.A. 2003. "Axial dispersion in the three-dimensional mixing of particles in a rotating drum reactor". *Chemical Engineering Science*. 58:401-415.
- SHINBROT, T.A.A., MOAKHER, M., MUZZIO, F.J. 1999. "Chaotic granular mixing". *Chaos*. 9:3. 611-620.
- SIH, S.S., BARLOW, J.W. 2004. "The prediction of the emissivity and thermal conductivity of powder beds". *Particulate Science and Technology* . 22:291-394.
- SOMMIER, N. 2000. *Étude du mélange et de la ségrégation de systèmes granulaires non cohésifs et applications pharmaceutiques*. Thèse de doctorat, Paris XI.
- SUDAH, O. 2001. *Experimental and numerical investigation of mixing and segregation of free flowing and cohesive powders in GEA Gally tote blenders*. 185 p. Thèse de doctorat, Rutgers University.

- SUDAH, O.S., COFFIN-BEACH, D., MUZZIO, F.J. 2002a. "Quantitative characterization of mixing of free-flowing granular material in tote (bin)-blender". *Powder Technology*. 126:191-200.
- SUDAH, O.S., ARRATIA, P.E., COFFIN-BEACH, D., MUZZIO, F.J. 2002b. "Mixing of cohesive pharmaceutical formulations in Tote (bin) blender". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 28:8. 905-918.
- SUDAH, O.S., COFFIN-BEACH, D., MUZZIO, F.J. 2002c. "Effects of blender rotational speed and discharge on the homogeneity of cohesive and free-flowing mixtures". *International Journal of Pharmaceutics*. 247:57-68.
- SWAMINATHAN, V. 1997. *The effect of particles morphology on the physical stability of pharmaceutical powder mixture*. 198 p. Thèse de doctorat, Purdue University.
- TAYEBI, D., SVENDSEN, H.F., GRISLINGAS, A., MEJDELL, T., JOHANNESSEN, K. 1999. "Dynamics of fluidized-bed reactors. Development and application of a new multi-fiber optical probe". *Chemical Engineering Science*. 54:2113-2122.
- US vs Barr Laboratories 812, F. Supp 458, D.N.J. 1993.
- U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE , FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2003a. *Guidance for industry : PAT - A framework for innovative pharmaceutical manufacturing and quality assurance*. USA.

- U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE , FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2003b. *Guidance for industry : Powder blends and finished dosage units - Stratified in-process dosage unit sampling and assessment*. USA.
- UFRET, C., MORRIS, K. 2001. "Modeling of powder blending using on-line near-infrared measurements". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 27:7. 719-729.
- VACHON, M.G., CHULIA, D. 1998. "The use of particle characteristics to elucidate mix homogeneity in binary powder blend". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 24:10. 961-971.
- VENABLES, H.J., WELLS, J.I. 2001. "Powder mixing". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 27:7. 599-612.
- VENABLES, H.J., WELLS, J.I. 2002. "Powder sampling". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 28:2. 107-117.
- WARGO, D.J., DRENNEN, J.K. 1996. "Near-infrared spectroscopic characterization of pharmaceutical powder blends". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 14:1415-1423.
- WEINEKÖTTER, R., REH, L. 1994. "Characterization of particulate mixtures by in-line measurements". *Particules and Particles Systems Characterization*. 11:4. 284-290.

- WIGHTMAN, C., MUZZIO, F.J., WILDER, J. 1996. "A quantitative image analysis method for characterizing mixtures of granular materials". *Powder Technology*. 89:165-176.
- YANG, R.Y., ZOU, R.P., YU, A.B. 2003. "Microdynamic analysis of particle flow in a horizontal rotating drum". *Powder Technology*. 130:138-146.
- ZOU, R.P., YU, A.B. 1996. "Evaluation of the packing characteristics of mono-sized non-spherical particles". *Powder Technology*. 88:71-79.